

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1961

THÈSE

N°

337

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Jacques LEYRIE

Né le 25 Mai 1931, à PARIS (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le

A propos

de l'expertise psycho-pharmacologique :

**Contribution à l'étude discriminative
au laboratoire et en clinique
des neuroleptiques et tranquillisants**

Président : Monsieur Jean DELAY, Professeur

LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

1961

783

1871

DOCTORAL DISSERTATION

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'ANATOMIE
DE L'APPAREIL DIGESTIF
DE L'HOMME

ANNÉE 1961

THÈSE

N°

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Jacques LEYRIE

Né le 25 Mai 1931, à PARIS (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le

A propos
de l'expertise psycho-pharmacologique :
Contribution à l'étude discriminative
au laboratoire et en clinique
des neuroleptiques et tranquillisants

Président : Monsieur Jean DELAY, Professeur



LYON
Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gaillon, 42

1961

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A.), BENARD (H.), BROCO (P.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.), CHEVALLIER (P.), DEBRE (R.), DONZELOT (E.), GASTINEL (P.), GUILLAIN (G.), HALPHEN (E.), HARVIER (P.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOL (P.), LAROCHE (G.), LAUBRY (C.), LEVY-SOLAL (E.), LHERMITTE (J.), LIAN (C.), LOEPER (M.), MARION (G.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MULON (P.), OLIVIER (E.), RICHET (C.), STROHL (A.), TANON (L.), VELTER (E.).

Léon BINET
Membre de l'Institut.

Doyen

Jean VERNE.

Assesseur

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie (Chaire à titre personnel)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales	QUENU (J.)
	MENEGAUX (G.)
	GOSSET (J.)
	MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNE
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DE GAUDART-
	D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO
	(P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)
	GENNES (L. de)
	JUSTIN-BESANÇON
	(L.)
Cliniques médicales	BARIETY (M.)
	SOULIE (P.)
	DREYFUS (G.)
	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	RADOT (L.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DEROT (M.)
	PETIT-DUTAILLIS
	(D.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
	N...
	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	FEY (B.)
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	VERNE (J.)

Hygiène des collectivités (chaire à titre personnel)
 Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)
 Hygiène et médecine préventive
 Médecine du Travail
 Médecine légale
 Parasitologie
 Pathologie chirurgicale
 Pathologie exotique
 Pathologie expérimentale et comparée
 Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)
 Pathologie médicale
 Pathologie et thérapeutique générales
 Pharmacologie et matière médicale
 Physiologie
 Physiologie (chaire à titre personnel)
 Physique médicale
 Radiologie médicale
 Technique chirurgicale
 Thérapeutique

MM.
 DEPARIS (M.)
 TURPIN (R.)
 JOANNON (P.)
 DESOILLE (H.)
 PIEDELIEVRE (R.)
 GALLIARD (H.)
 COUVELAIRE (R.)
 LAVIER (G.)
 LENEGRE (J.)
 MERKLEN (F.-P.)
 N...
 GARCIN (R.)
 CHEYMOL (J.)
 BINET (L.)
 BARGETON (D.)
 DOGNON (A.)
 DESGREZ (H.)
 PATEL (J.)
 BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.
 Anatomie { CABROL (C.)
 COUINAUD (C.)
 OLIVIER (G.)
 GAUTHIER-VILLARS
 (Mlle P.), pr. s. ch.
 Anatomie pathologique { BUSSET (F.)
 GOUYGOU (Ch.)
 ORCEL (L.)
 PAILLAS (J.)
 Anesthésiologie { VOURC'H (G.)
 NEVOT (A.), pr. s. ch.
 Bactériologie { BARBIER (P.)
 CHRISTOL (D.)
 TOURNIER (P.)
 DESGREZ (P.), pr. s.
 ch.
 Biochimie médicale ... { POLONOSKI (J.),
 m. conf.
 SCHAPIRA (G.),
 m. conf.
 Biologie médicale { BOURLIERE (F.), m. conf.
 HARTMANN L.
 Carcinologie { DENOIX (P.)
 MATHE (G.)
 Dermato-Syphiligraphie. { DUPERRAT (B.)
 Electro-radiologie { LEDOUX-LEBARD (G.)
 Embryologie { TUCHMANN-
 DUPLESSIS (H.)
 Hématologie { BILSKI-PASQUIER (G.)
 DAUSSET (J.)
 COUJARD (R.), pr. s.
 ch.
 Histologie { MAROIS (M.)
 RACADOT (J.)
 Hydrologie { CORNET (A.)
 Hygiène { BOYER (J.), pr. s. ch.
 CORRE-HURST (Mme
 L.)
 Maladies infectieuses . { BASTIN (R.)
 DUPONT (V.)
 DEROBERT (L.), pr. s.
 ch.
 Médecine légale { HADENGUE (A.)
 FOURNIER (E.)
 GUENIOT (M.)
 Médecine du travail .. { ALBAHARY (C.)
 Neuro-chirurgie { DAVID (M.)
 Neurologie { LHERMITTE (F.)

MM.
 Anatomie { GRANJON (A.)
 HERVET (E.)
 LE LORIER (G.)
 Obstétrique { MORIN (P.)
 MUSSET (R.)
 ROBEY (M.)
 THOYER-ROZAT (J.)
 Ophtalmologie { BREGATE (P.)
 SARAUX (H.)
 Orthopédie { JUDET (R.)
 RAMADIER (J.)
 Oto-Rhino-Laryngologie { DEBAIN (J.)
 Parasitologie { BRUMPT (L.-C.), pr. s.
 ch.
 CHABAUD (A.)
 BARCAT (J.)
 BINET (J.-P.)
 CAUCHOIX (J.)
 CHATELIN (C.-L.)
 DUBOST (Ch.)
 DUBOST (Cl.)
 FAUREL (J.)
 FLABEAU (F.)
 Pathologie chirurgicale. { GERMAIN (A.)
 LAURENCE (G.), agr.
 per.
 LORTAT-JACOB (J.-L.)
 LOYGUE (J.)
 MERCADIER
 PERROTIN (J.)
 ROBERT (H.)
 THOMERET (G.)
 Pathologie exotique .. { SCHNEIDER (J.)
 Pathologie expérimentale. { CROSNIER (J.)
 HARTMANN (L.)
 LÆPER (J.)
 MAURICE (J.)
 PLAS (F.)
 RICHTER (G.)
 AUSSANNAIRE (M.)
 BOUR (H.)
 BOUVIER (J.)
 BOUVRAIN (Y.)
 BRICAIRE (H.)
 BRISSAUD (H.)
 BROCARD (H.)
 Pathologie médicale .. { BUGE (A.)
 CASTAIGNE (P.),
 m. conf.
 CATINAT (J.)
 CONTAMIN (F.)
 COURY (C.)

	MM.		MM.
Pathologie médicale ..	FREZAL (J.)	Physiologie	{ PARROT (J.), pr. s. ch.
	HOUSSET (E.)		DEJOURS (P.)
	LAROCHE (Cl.)	Physique médicale	GOUGEROT (L.), m. conf.
	LESOBRE (R.)	Pneumo-Phthisiologie ..	KREIS (B.)
	MACREZ (C.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
	NICK (J.)	Psychiatrie infantile ..	DUCHE (D.)
Pédiatrie-Puériculture	PEQUIGNOT (H.), m. conf.	Rhumatologie	DELBARRE (F.)
	ROYER (P.)		{ CERNEA (P.)
	WOLFROMM (R.)		CHAPUT (Mme A.), m. conf. agr.
	JOSEPH (R.)	Stomatologie	GRELLET (M.)
	MANDE (R.)		{ CHASSAGNE (P.)
Pharmacologie	MOZZICONACCI (P.)	Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
	OLONOVSKI (C.)		
	ROSSIER (A.)	Urologie	QUENU (L.)
	LEVY (Mlle J.), pr. s. ch.		
	BOISSIER (J.)		
	LECHAT (P.)		

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT :

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale ..	ABOULKER (P.)	Clinique neuro-rhumatologique	SEZE (S. de)
	AMELINE (A.)		{ GRASSET (J.)
	HUGUIER (J.)		LEPAGE (F.)
	LEGER (L.)	Clinique obstétricale ..	{ MAYER (M.)
	OLIVIER (C.)		MERGER (R.)
	PADOVANI (P.)		RAVINA (J.)
	POILLEUX (F.)	Clinique ophtalmologique	{ DESVIGNES (P.)
	ROUX (M.)		OFFRET (G.)
Clinique médicale	VERNE (J.-M.)	Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
	HAGUENEAU (J.), pr. s. ch.	Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
	BOUDIN (G.)	Clinique psychiatrique.	BARUK (H.)
	CONTE (M.)	Clinique urologique ...	KUSS (R.)
	DOMART (A.)		
	MILLIEZ (P.)		
	PERRAULT (M.)		
	RAMBERT (P.)		
	THIEFFRY (S.)		
	TURIAF (J.)		

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie ..	MM. HAUDUROY (P.), Pr. s. ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J.), Pr. à t. pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.), Pr. s. ch.
Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.), Mlles CHAINTREUIL (G.), HURE (A.)
Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs ..	{ Mlles DUMAITRE (P.)
	GOICHON (A.-M.)
Bibliothécaires ..	{ Mme CONTET (J.)
	Mlles LAURENT (H.)
	LE NOIR (G.)
	QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MA TANTE

A MES BEAUX-PARENTS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN DELAY

Membre de l'Académie Française

Membre de l'Académie de Médecine

Professeur de Clinique des maladies mentales et de l'Encéphale

Médecin des Hôpitaux

Directeur de l'Institut de Psychologie

Docteur ès Lettres

Commandeur de la Légion d'Honneur

Dont les conceptions psychopathologiques ont marqué ma formation psychiatrique et inspiré ce travail réalisé dans son Service, durant mon Internat.

Qui m'a fait le grand honneur d'accepter la Présidence de ma thèse, contribution à cette discipline psychopharmacologique dont il est le promoteur.

En hommage respectueux et reconnaissant.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GEORGES HEUYER

Membre de l'Académie de Médecine

Professeur Honoraire de Clinique de Psychiatrie infantile

Médecin des Hôpitaux

Commandeur de la Légion d'Honneur

A qui je dois l'orientation psychiatrique de ma vocation médicale et qui m'a si souvent honoré de sa bienveillance.

En hommage affectueux et très respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE PICHOT

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine

Professeur à l'Institut de Psychologie

En hommage.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE DENIKER

Ancien Chef de Clinique

Médecin des Hôpitaux Psychiatriques

Assistant à la Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale

Dont la clarté d'esprit et l'expérience m'ont été si précieuses, en particulier pour la réalisation de la partie clinique de ce travail.

En témoignage de ma vive gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN THUILLIER
Ancien Chef de Clinique
Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine
Maître de recherches à l'Institut National d'Hygiène

Qui, après m'avoir initié à la recherche psychopharmacologique, m'a honoré de sa confiance et entouré de ses conseils.

En témoignage de mon très reconnaissant et fidèle attachement.

A MADemoisELLE LE DoctEUR ThÉRÈSE LEMPERIERE

Ancien Chef de Clinique

Assistant à la Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale

En hommage.

A MONSIEUR LE DoctEUR GEORGES BOITTELLE

Ancien Chef de Clinique

Médecin des Hôpitaux Psychiatriques de la Seine

A qui je dois une année d'Internat
particulièrement fructueuse.

En sincères remerciements.

A MES MAITRES
DANS LES HOPITAUX PSYCHIATRIQUES DE LA SEINE

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. BELEY
A MONSIEUR LE DOCTEUR G. DAUMEZON
A MONSIEUR LE DOCTEUR H.-M. GALLOT
A MONSIEUR LE DOCTEUR E. MARTIMOR
A MONSIEUR LE DOCTEUR G. MAZARS

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

A LA MÉMOIRE DU DOCTEUR J. BRAINE

A MONSIEUR LE DOCTEUR J.-C. RUDLER

A MES AMIS

INTRODUCTION

La découverte des propriétés psycholeptiques de la Chlorpromazine a marqué l'essor d'une nouvelle époque de la psychiatrie, et le courant de recherches né avec elle, en 1952 est bien loin de s'être tari.

Certes, la psychiatrie avait déjà dépassé le stade littéral de la « clinique » (de *κλινε* : lit), cette étude au lit du malade que l'absence de thérapeutique rendait purement descriptive mais qui fut à l'origine des magistrales analyses sémiologiques des grands aliénistes de la fin du XIX^e siècle.

Il suffit d'évoquer CHARCOT et l'hypnotisme, P. JANET et les « médications psychologiques », FREUD et la psychanalyse, pour mesurer le pas déjà franchi dans ces premières années du XX^e siècle. Un autre devait l'être avec l'introduction des méthodes de choc, en particulier l'insulinothérapie par SACKEL en 1934, la convulsithérapie au Cardiazol par VON MEDUNA en 1937 et l'électrochoc par CERLETTI et BINI en 1938.

Plus récemment encore, l'évolution des conceptions socio-psychiatriques, la mise en place d'une importante organisation de dépistage et de post-cure achevaient de donner à la psychiatrie un visage nouveau.

La découverte de chimiothérapies efficaces des affections mentales n'en apporta pas moins un bouleversement aussi spectaculaire que profond, qui allait rapidement retentir dans un grand nombre de domaines, et poser des problèmes nouveaux aux cliniciens, aux chimistes, aux pharmacologues, aux physiologistes.

A. — Historique.

Il est inutile de rappeler longuement la transformation des Services Hospitaliers. Les Services dits « fermés » changèrent d'atmosphère avec la disparition de la tristement traditionnelle

présence des « agités », tandis que se retrouvaient posés le rôle et l'attitude du personnel infirmier. Les techniques mêmes d'administration des nouveaux produits sont sans cesse remaniées en fonction de l'apparition de nouveaux types de dérivés et de l'évolution des conceptions pharmacodynamiques. On passe ainsi de l'hibernation à la cure de sommeil, à la cure neuroleptique, à la cure neuroleptique discontinue [85]. La clinique proprement dite, elle-même, doit s'adapter aux recherches thérapeutiques, tant par l'apparition de nouveaux types du comportement que par la nécessité sans cesse plus impérieuse d'observations plus objectives, de critères plus mesurables, se prêtant aux analyses statistiques.

La médecine psychosomatique et, par elle, la médecine générale participent à leur tour au mouvement, tandis que les cures ambulatoires se multiplient.

Et, sur un plan plus général, on assiste en quelques années à une réduction du taux d'augmentation annuel des malades mentaux hospitalisés par un accroissement du nombre des sorties [52].

Si les nouvelles drogues ont en commun leur action élective sur le psychisme (contrairement à un certain nombre de médicaments déjà connus, pour lesquels cette action ne représentait qu'un effet secondaire et mineur, tels certains antiparkinsonniens, certains antiépileptiques ou certains hypnotiques), elles ne le modifient pas de façon univoque. Les unes entraînent de façon prédominante une dépression de l'activité mentale, d'autres entraînent une excitation, d'autres enfin une distorsion. Ces dernières, susceptibles de réaliser de véritables psychoses artificielles et présentant des antagonismes ou des synergies avec les précédentes, ont conduit à aborder le problème de la genèse des troubles mentaux dans son aspect le plus difficile et le plus controversé : l'hypothèse d'une pathogénie biochimique des psychoses [79, 51].

Pour les chimistes, la découverte de ces propriétés psychotropes fut le signal de départ d'une véritable courses à la recherche de nouveaux dérivés, soit à partir de noyaux d'efficacité connus, comme pour les phénothiazines, soit à partir de nouvelles essences de *Rauwolfia* (*Rauwolfia cenescons*, *vomitaria*, *heterophyllus*, etc...), soit à partir de drogues connues pour d'autres activités majeures mais possédant une action

psychotrope secondaire (antihistaminiques, sympatholytiques, curarisants, dépresseurs médullaires), soit enfin, à partir de corps de synthèse entièrement originaux. Pour les seuls psychotropes dépresseurs, la liste est longue et s'agrandit sans cesse, marquée par quelques étapes intéressantes : en 1955-56, l'efflorescence des dérivés non phénothiazinés (méprobamate, hydroxyzine, carbamate de méthyl pentynol, phénaglycocol, etc...), la même année, mise au point de la première des phénothiazines pipérazinées (prochlorpérazine) et en 1958, du premier terme de la série des butyrophénones (le R. 1625).

Parallèlement à ces recherches, les pharmacologues s'attachaient à définir non seulement les propriétés générales des nouveaux corps proposés mais aussi leurs caractères dans le cadre d'une pharmacologie spéciale qui nécessitait la révision complète de problèmes souvent très anciens. Au centre de ceux-ci, se trouvait l'étude du « fait mental » chez l'animal ou plus exactement des relations entre le comportement animal et le psychisme humain. Dans une perspective plus spécifiquement pharmacodynamique enfin, on cherchait à cerner le mécanisme d'action neurotrope de ces dérivés, en particulier des dérivés phénothiazinés, la notion de neuroplégie remplaçant rapidement celle de ganglioplégie qui apparaissait trop limitative [211, 94, 26].

De ces diverses disciplines est née la psychopharmacologie, selon le néologisme heureux dû à Jean DELAY, science jeune encore mal dégagée des tendances qui la composent. La première difficulté rencontrée fut l'absence de communication et d'échanges entre les chercheurs. L'absence de dialogue, en particulier, entre cliniciens et hommes de laboratoire — base même cependant de tout progrès en psychopharmacologie — a été pendant longtemps la plus significative et la plus regrettable.

Les pharmacologues doivent cependant aux cliniciens la découverte des propriétés psychotropes et ont, en échange, apporté — à partir de cette découverte — de nouveaux dérivés plus originaux ou plus sélectifs encore.

Il est vrai que la formation du psychiatre l'éloigne souvent des méthodes expérimentales et des techniques de Laboratoire, tandis qu'en revanche, pour le pharmacologue, la psychopathologie humaine apparaît beaucoup moins facilement accessible et pénétrable que la médecine somatique classique.

Un autre grand obstacle est la confusion extrême qui règne dans la terminologie des drogues psychotropes : de nouveaux vocables d'inspiration clinique ou pharmacodynamique étant sans cesse créés et, de plus, la même dénomination étant souvent utilisée par les différents auteurs pour désigner des drogues différentes.

On rencontre ainsi, dans la littérature anglo-saxonne, les termes de « phénotropic drugs », de « tranquillizing drugs », de « tranquillizer » ; les auteurs de langue française utilisent les termes de « tranquillisants », d'« ataraxiques », de « relaxant », etc..., termes qui, tous, s'efforcent de traduire l'effet original le plus séduisant des psychotropes sédatifs : l'indifférence à l'égard des réaction émotionnelles en présence de stimuli liés à la situation. D'autres, voulant marquer surtout l'emprise des drogues sur le système nerveux, les désignent sous le nom de « neuroplégiques », de « psychoplégiques », de « psycholeptiques », de « neuroleptiques ».

Dès les premières réunions internationales, consacrées à la psychopharmacologie, en particulier à Milan en 1957 [56], les rapporteurs insisteront sur la nécessité et l'urgence d'une classification. Le problème n'est pas encore complètement résolu aujourd'hui, alors même que le besoin s'en fait davantage sentir :

— Pour le spécialiste d'abord et, en particulier, le médecin de Service Hospitalier — souvent harcelé de propositions d'essais, souvent en possession de résultats personnels d'analyse difficiles par leur aspect fragmentaire, toujours perplexe enfin devant le choix nécessaire à effectuer parmi les dérivés d'apparence si proche — il fallait dégager des éléments de référence.

— Pour l'omnipraticien ensuite, à qui — les nouveaux psychotropes permettant une thérapeutique adjuvante plus satisfaisante des manifestations psychosomatiques et une thérapeutique plus ambitieuse des « petits mentaux » si quotidiennement rencontrés — il fallait davantage encore une classification élémentaire. L'omnipraticien demande en effet au médicament qu'il prescrit, outre la constance dans un certain type d'action, le minimum d'effets secondaires et l'absence de surveillance rigoureuse. A eux seuls, ces impératifs nous paraissent justifier les essais de classification encore considérés comme superflus par certains.

— Pour le chimiste et le pharmacologue, la position est sensiblement différente. Les caractéristiques physicochimiques (formule, point de fusion, solubilité), les principales actions pharmacodynamiques (sur le Système Nerveux Central, le Système Nerveux Autonome, le Système Nerveux Périphérique, les actions antihistaminiques, antispasmodiques), ainsi que la toxicité et l'étude des destinées d'une drogue dans l'organisme définissent celle-ci de façon satisfaisante. Les groupements des produits en différents chapitres d'une pharmacodynamie à vastes traits (hormones, vitamines, antibiotiques, médicaments régulateurs de fonction) n'apparaissent dès lors que comme une commodité d'exposé didactique, non comme un impératif de recherches et d'applications thérapeutiques. La nouveauté des problèmes posés par la psychopharmacologie, la nécessité du dialogue avec le clinicien, le fait enfin que l'action finale du produit ne puisse être caractérisée que par ce dernier, justifient les efforts et la contribution des pharmacologues à l'établissement de distinctions élémentaires.

B. — Critères et classifications.

Le principe de cette recherche étant admis, sur quels critères peut-on tenter de construire les classifications ?

1° LES CRITÈRES CHIMIQUES ne sont guère satisfaisants en raison de l'absence apparente de relation directe entre la formule chimique et l'effet psychotrope, de la mosaïque sans cesse remorcelée des formules proposées, de leur imperméabilité habituelle au clinicien. On peut cependant remarquer le caractère volontiers « familial » des « neuroleptiques » : phénothiazines, résérpiniques, butyrophénones, par rapport à la diversité des « tranquillisants » (cf. tableau n° III).

2° LES CRITÈRES PHARMACODYNAMIQUES ont le mérite — tout en étant bien définis au laboratoire — d'être plus accessibles au clinicien que ne le sont, pour le pharmacologue, les descriptions sémiologiques psychiatriques. L'action psychotrope sédatrice des produits étant, par définition, commune, leur classification peut être établie selon le type d'action secondaire dominante qui permettrait éventuellement de les rattacher à des groupes déjà connus : hypnotiques, modificateurs du système nerveux

autonome, antihistaminiques, dépresseurs médullaires, etc... (cf. tableau n° IV).

Outre son intérêt didactique certain, ce mode de classification a le mérite d'attirer l'attention sur des actions concrètes et, par là, de laisser supposer certains effets secondaires.

3° LES CRITÈRES EXPÉRIMENTAUX ont fait l'objet d'études approfondies.

a) Dès 1928, BARUK et DE JONGH s'étaient efforcés d'établir une véritable sémiologie du comportement psychique et psychomoteur des animaux. Cette étude reprise à propos des psychotropes [4] conduit les auteurs à distinguer :

- le sommeil de caractère physiologique ;
- la torpeur et la stupeur ;
- la catalepsie expérimentale ;
- la catatonie expérimentale avec conservation des attitudes, absence de paralysies, possibilité d'automatismes de défense à bien distinguer des syndromes purement moteurs, paralytiques ;
- les phénomènes d'excitation.

b) Mme COURVOISIER et ses collaborateurs ont consacré de nombreux travaux à l'étude de l'activité centrale des dérivés de la phénothiazine. Dans un premier temps, ces auteurs constatèrent que les dérivés semblaient posséder en commun une polyvalence d'action caractérisée par :

- 1) potentialisation de la narcose et de l'analgésie, allant de pair avec une action hypothermisante ;
- 2) action sédative générale ;
- 3) action dépressive sur le psychisme animal ;
- 4) action antiémétique.

L'étude ultérieure de la prochlorpémazine et des dérivés de ce type amène les auteurs [43] à réviser leur position en mettant en évidence la dissociation d'activité d'un même produit, dissociation bien groupée permettant la séparation des tests en deux groupes :

— *Un premier groupe d'action « sédative » avec :*

- a) Activité particulière au test de Traction (donné comme

spécifique du groupe), au test de potentialisation des narcoses, au test d'activité antisérotonine qui lui est lié et au test de l'hypothermie (entrant avec les précédents dans les effets pré-anesthésiques et d'hibernation).

b) Création d'un état d'indifférence et de déconditionnement par désintéressement.

c) Activité à cinétique courte et tachyphylaxie.

Les caractères de ce groupe qui réunit les dérivés du type de la lévomépromazine, peuvent être retrouvés pour certains dérivés non phénothiaziniques : le méprobamate et l'hydroxyzine par exemple.

— *Un deuxième groupe d'action « psychoplégique »* peut être distingué. Il réunit des produits ayant une forte activité anti-émétique et cataleptique et possédant, par ailleurs, une cinétique longue et une tendance aux effets cumulatifs. Les représentants types : la thiopropérazine et la prochlorpémazine, se sont révélés particulièrement actifs sur les psychoses.

Il était séduisant de vouloir étendre ces critères à tous les dérivés psychotropes sélectifs, non phénothiaziniques [132]. Il ne semble pas que la totalité des indications ainsi fournies puisse être retenue et une classification ainsi établie.

4° C'EST DES CLINICIENS sans doute que l'on pouvait attendre les critères les plus communément reconnus. Non pas selon les *indications thérapeutiques* qui, pour représenter l'avenir, sont loin d'avoir démontré leur valeur prééminente. On peut cependant imaginer que les psychotropes — comme, toutes proportions gardées, les antibiotiques — possèdent un spectre d'activité loin d'être spécifique, chaque spectre recouvrant plus ou moins largement les indications du voisin.

C'est la constatation des *effets secondaires* qui fut à l'origine des hypothèses les plus fructueuses. Observés dès l'utilisation à doses fortes ou prolongées de la Chlorpromazine et de la Réserpine, ils furent décrits et interprétés différemment selon les auteurs. STECK (1954) parle de manifestations extrapyramidales de caractère franchement parkinsonnien [213, 214] ; HOFF (1955) [124] et FLUEGEL (1955) [99] de phénomènes pseudo-parkinsonniens ; LAUNAY et DESPATURE (1956) [139] de symptomatologie à la fois extrapyramidale et catatonique ; LE GUIL-

LANT et ses collaborateurs (1957) [142] consacrent à ce sujet une étude particulière mais c'est à Jean DELAY, Pierre DENIKER et leurs collaborateurs que l'on doit l'analyse la plus complète, tant sur le plan clinique que pathogénique, de l'ensemble de ces signes qu'ils réunissent très tôt sous le nom de « syndrome neuroleptique » [56]. *Le syndrome akineto-hypertonique*, de type parkinsonnien, observé avec la chlorpromazine [78, 59] ne tarde pas à être complété à la lumière des observations faites à propos des nouvelles phénothiazines pipérazinées : la prochlorpérazine en 1957 et la thiopropérazine en 1958 [60, 61, 64, 65, 173]). Ces travaux montrent la production possible, sous l'influence de certaines drogues psychotropes phénothiaziniques, de 4 types de phénomènes nouveaux :

— Tout d'abord l'existence, dans les toutes premières heures du traitement, d'un *syndrome akinétique* isolé : le sujet étant comme pétrifié et perdant toute initiative cinétique sans hypertonie décelable.

— Ensuite, la fréquence de *manifestations excito-motrices* pouvant survenir au stade akinétique sous la forme de crises paroxystiques de localisations variées : buccolinguomasticatrices, rachidiennes cervicales ou lombaires.

— Ou s'associer au parkinsonnisme, à une étape plus éloignée du traitement, en réalisant un tableau *hyperkinéto-hypertonique*, où le besoin incessant de mouvement tend à réaliser l'image — rare mais très évocatrice — de la procession d'automates. La labilité des crises excito-motrices, aiguës et transitoires, l'influence du psychisme sur leur apparition et leur disparition, l'effet déterminant du degré de vigilance (singulièrement leur absence en l'état de sommeil) conduit les auteurs à évoquer, à leur sujet, les grandes attaques de CHARCOT et les accès de catalepsie et à parler de manifestations hystéroides [57].

— Enfin, se dégagent de véritables *manifestations psychiques* en relation directe avec l'administration de la drogue et contemporaines des tableaux neurologiques : indifférence avec mutisme, malaise avec anxiété, état dépressif, somnolence diurne avec insomnie nocturne, euphorie de la période terminale où le traitement d'entretien succède à la cure neuroleptique proprement dite.

Il peut être établi un parallèle entre chacun de ces phénomènes et la symptomatologie classique post-encéphalitique, telle qu'elle a été décrite par J. LHERMITTE [152], G. LÉVY [151, 156], MARINESCO, RADOVICI et DRAGANESCO [157, 192]. C'est là un apport considérable, pratique et théorique de la clinique à la connaissance de l'action des neuroleptiques, selon le titre même d'un rapport récent de J. DELAY et P. DENIKER [58].

De fait, en définitive, la classification la plus universellement adoptée est celle proposée par Jean DELAY à la réunion de Rome en 1958 [51], classification établie d'après les types de comportements induits par les drogues psychotropes et considérées d'un simple point de vue clinique. On distingue ainsi avec cet auteur :

1° *Les psycholeptiques* (de *ψαμβανω* : je prends)

qui diminuent l'activité mentale et comprennent :

— *Les hypnotiques* : drogues susceptibles de provoquer les différents degrés de dissolution de la conscience vigile, jusques et y compris l'état hypnique du sommeil.

— *Les neuroleptiques* et *les tranquillisants*, ayant en commun la possibilité de réduire les tensions émotionnelles et de reproduire des états d'indifférence et de neutralité affective ; les premiers différant des seconds par leur faculté de provoquer les syndromes neurologiques que nous venons d'évoquer.

2° *Les psychoanaleptiques*

qui excitent l'activité mentale et parmi lesquels on peut distinguer :

— les *psychotoniques* (du type amphétamine) et

— les *anti-dépresseurs* (du type imipramine et inhibiteurs de l'amino-oxydase).

3° *Les psychodysleptiques* enfin,

qui dévient l'activité mentale, groupe dans lequel entre la plupart

— des *psychosomimétiques* et des *hallucinogènes*, dont nous avons évoqué l'importance théorique considérable.

Cette classification a le double mérite — outre son élégance — d'être suffisamment souple pour permettre d'inclure sans

difficulté les dérivés nouveaux, et suffisamment claire pour répondre aux buts théoriques et pratiques qu'elle doit se fixer.

5° Quelles que soient les valeurs respectives de classification selon des critères purement expérimentaux ou purement cliniques, il est permis de penser que la meilleure caractérisation, celle des psycholeptiques en particulier, doit faire appel à l'une et à l'autre discipline et être issue directement sinon de leur syndrome, du moins de LA CONFRONTATION ÉTROITE DE LEURS DONNÉES PSYCHOLOGIQUES ET PHYSIOLOGIQUES.

Dès 1957, à Milan, DELAY et DENIKER [56] s'étaient attachés à montrer l'originalité commune d'un groupe de psycholeptiques qu'ils nomment « neuroleptiques » et qu'ils définissent selon 5 critères :

1° *Action sédatrice puissante*, entraînant l'indifférence sans effet narcotique vrai. Cette propriété, retrouvée aussi bien au laboratoire avec la sédation de l'activité motrice — spontanée ou artificiellement provoquée — des animaux, qu'en clinique humaine avec la réalisation de l'état d'indifférence et de désintérêt, permet de distinguer un certain nombre de psycholeptiques des hypnotiques et des sédatifs classiques.

2° *Action sur l'agitation, l'excitation et l'agressivité*, particulièrement nette sur la course circulaire de la « souris tour-nante » (dont nous reparlerons longuement) et représentée chez l'homme par l'agitation psychotique, irréductible par les thérapeutiques traditionnelles et dont les neuroleptiques représentent le meilleur traitement symptomatique.

3° *Action réductrice des troubles psychotiques*, en particulier de l'état maniaque qui représenterait un véritable test pharmacologique de l'activité des neuroleptiques.

4° *Importance des effets secondaires*, critère dont nous verrons l'actualité.

5° *Action sous-corticale dominante*, évoquée par le type de manifestations précédentes et par de nombreuses études de neuro-physiologie.

En 1958, un groupe d'étude de l'Organisation Mondiale de la Santé, réuni à Genève [177] s'efforce, à son tour, d'analyser le problème et propose un certain nombre de critères psychophysiologiques, à partir desquels peut être établie une classification (cf. tableau n° V). Ces critères sont les suivants :

1° Effets grossiers sur le comportement de l'animal isolé ayant sa liberté de mouvement.

2° Effets sur les types de comportement dans un cadre expérimental contrôlé.

3° Effets grossiers sur les fonctions psychiques supérieures de l'homme.

4° Effets sur les réflexes polysynaptiques.

5° Effets sur les seuils des convulsions provoquées.

6° Effets sur les centres, dits autonomes, du cerveau.

7° Effets sur le centre de vomissement et de mal des transports.

8° Effets sur le système extrapyramidal.

9° Effets sur les activités électriques spontanées et induites du cerveau.

10° Synergie et antagonisme avec certains produits.

11° Interaction avec les substances élaborées dans l'organisme.

Cette rapide étude historique des principales étapes de la recherche psycho-pharmacologique nous amène à la situation actuelle. Le dialogue est établi entre psychiatres et pharmacologues et l'on ne conçoit plus d'expertises, d'expérimentations extensives, de recherches psychopharmacologiques sans la confrontation étroite et incessante des faits cliniques et les données purement expérimentales. Parmi les domaines explorés, le plus vaste par l'importance du nombre des dérivés proposés et par ses conséquences thérapeutiques immédiates, est celui des psycholeptiques non hypnotiques. Nous nous sommes attachés dans ce travail à tenter de dégager des modalités actuelles de recherches expérimentales et cliniques, les éléments ayant une valeur majeure — à notre sens — pour caractériser l'action des nouveaux produits proposés. Nous nous sommes volontairement limités à l'un des problèmes les plus communément posés au clinicien : celui du premier temps de l'étude d'un dérivé original donné comme susceptible de posséder ces propriétés, c'est-à-dire, en pratique, l'expertise. Traditionnellement [35]), celle-ci a trois buts :

1° *Vérifier l'innocuité* dans les conditions normales d'emploi (problèmes de toxicité et de tolérance).

2° *Mettre en évidence l'intérêt thérapeutique* (évaluation de l'efficacité).

3° *Démontrer le caractère de nouveauté* (selon les textes de 1941 à 1959 tout au moins).

A ces trois missions très générales, une quatrième nous paraît devoir être ajoutée quand il s'agit d'une drogue proposée comme psycholeptique non hypnotique : s'agit-il d'un neuroleptique ou d'un tranquillisant ou, plus exactement, s'agit-il d'un neuroleptique ou non ? Pour certains, cette distinction est sans intérêt, pour d'autres, c'est un faux problème, le groupe des tranquillisants n'existant pas en réalité : les corps donnés comme ses constituants devant être rattachés aux groupes divers dont ils possèdent une ou plusieurs propriétés fondamentales.

Personnellement, nous estimons que les arguments fournis en faveur des classifications sont également valables à cet étage de sous-groupes, en particulier la nécessité d'apporter à l'omnipraticien des données précises pour le maniement du produit (indications et effets secondaires) et, sur un plan plus théorique, d'orienter et d'ouvrir les voies de recherches pathogéniques ou thérapeutiques.

Dans cette perspective, nous avons tenté une étude systématique et critique des diverses données habituellement fournies par le laboratoire et la clinique, afin de dégager celles nous paraissant avoir une valeur discriminative susceptibles de différencier neuroleptiques et tranquillisants.

Cette étude nous a conduit à proposer un certain nombre de tests fondamentaux pour la caractérisation des psycholeptiques non hypnotiques, tests dont nous avons voulu contrôler la valeur à propos de l'expérimentation comparative de deux drogues qui nous avaient été personnellement confiées : la « Haloanisone » et la « p-fluorophényl éthyl sulfone ».

CHAPITRE I

LES DONNEES EXPERIMENTALES

L'exploration pharmacologique d'un nouveau dérivé à visées psycholeptiques suit très généralement plusieurs étapes :

— Une étude complète et systématique précisant tout d'abord — outre la toxicité — les principales activités physiologiques du produit, en particulier vis-à-vis du système nerveux autonome et des principales fonctions de l'organisme (système cardio-vasculaire, respiratoire, etc...).

— Ensuite, compte tenu des propriétés particulières supposées, la recherche d'effets plus originaux ou plus spécifiques sur le système nerveux central, les centres nerveux et la psychomotricité.

— Enfin, dans un troisième temps, un essai de détermination des divers mécanismes d'activité de la drogue, en particulier, sa circulation dans l'organisme et sa participation aux processus biochimiques.

A chacune de ces étapes, sont mises en œuvre un grand nombre de techniques, parfois propres à un dérivé ou à un expérimentateur, et les données qui en résultent ont une valeur très inégale pour le clinicien selon le stade des essais cliniques. Ainsi la toxicité qui domine toute la période des essais préliminaires cède le pas aux effets secondaires et aux effets thérapeutiques propres lors de l'expertise, tandis que les études extensives tiennent plus volontiers compte de la toxicité chronique et des modalités d'activités biochimiques et psychophysiologiques. C'est en définitive en fonction du but que s'est fixé le clinicien que doit s'établir une sélection utile des données pharmacologiques.

A. — EFFETS PHARMACOLOGIQUES GENERAUX

Dans le cadre obligatoirement limité d'une expertise du type défini un peu plus haut, les données pharmacologiques devront répondre à un certain nombre de conditions pour être exploitables :

1° Avoir été établies à partir des techniques utilisées par un nombre suffisant d'expérimentateurs et à propos d'un nombre suffisant de produits, afin de permettre des comparaisons qualitatives et quantitatives. Ceci conduit à éliminer — comme étant trop particuliers — des procédés très complexes de conditionnement ou des manifestations induites propres à des espèces très particulières d'animaux, par exemple.

2° Etre issues, dans une forte proportion, de méthodes permettant d'envisager les effets thérapeutiques potentiels. Cette remarque, qui a été faite en particulier par TRIPOD [236], est tout à fait significative de l'étroitesse des relations qui doivent exister dès ce stade entre le clinicien et le pharmacologue.

3° Pouvoir permettre de dégager des groupes d'effets communs à plusieurs drogues et contribuer ainsi à l'identification de classes données de psycholeptiques. Cette dernière condition nous paraît indispensable pour donner à la recherche expérimentale, au stade de l'expertise, toute sa portée pratique.

Ces impératifs, fort importants en psychopharmacologie, vont conduire à un regroupement des critères pharmacodynamiques un peu différent de celui très généralement adopté dans les études systématiques classiques. Il est facile de s'en rendre compte en comparant le tableau des effets physiologiques d'un même produit, considéré sous l'une ou l'autre perspective. Ainsi, avant la mise en évidence de la primauté de ses propriétés psycholeptiques, le plan d'étude proposé pour la chlorpromazine [41] en 1953, par exemple, était le suivant :

1° ETUDE DE L'ACTIVITÉ SUR LE SYSTÈME NERVEUX AUTONOME :

a) *Parasympathique*, avec étude des effets protecteurs de la drogue à l'égard des phénomènes provoqués par l'injection I.V. d'acétylcholine, étude des propriétés antisécrétoires, de l'activité anticholinestérasique *in vitro*, etc...).

b) *Sympathique*, avec l'étude de l'action sur les réflexes vaso-presseurs, sur l'hypertension provoquée par injection I.V. périphérique d'adrénaline, de l'action antitoxique à l'égard des doses mortelles d'adrénaline, de l'action sur la vasoconstriction locale adrénalinique, de l'action sur les effets excito-moteurs de l'adrénaline à l'égard d'organes isolés (en particulier : contraction de l'utérus de lapine vierge), ou de l'action sur l'œdème pulmonaire ou l'hyperglycémie adrénalinique, etc...

2° ETUDE DE L'ACTIVITÉ ANTISPASMODIQUE :

— *in vitro* : sur organe isolé ;

— *in vivo* : après injection de salicylate d'esérine.

3° ETUDE DE L'ACTION SUR LES CENTRES NERVEUX :

Action hypnotique et sédatrice sur les réflexes conditionnels, action anticonvulsivante, antiémétique, hypothermisante, antipyrétique, actions sur la thermorégulation et le métabolisme général, sur la potentialisation des anesthésiques généraux, des hypnotiques et des analgésiques.

4° ETUDE DE L'ACTIVITÉ ANTIHISTAMINIQUE.

5° ACTION SUR LES TERMINAISONS NERVEUSES.

6° ACTION SUR L'HYPOPHYSE.

7° ACTION ANTI-CHOC.

8° ACTION SUR LE SYNDROME D'IRRITATION NERVEUSE (phénomène de REILLY).

9° ACTION SUR LES PRINCIPALES FONCTIONS DE L'ORGANISME : système cardio-vasculaire, système respiratoire, système urinaire, etc...

10° ACTION NARCOBIOTIQUE.

Cette étude de l'activité physiologique du produit était complétée par l'étude de la circulation dans l'organisme et, bien entendu, de la toxicité.

En présence d'un tel travail pharmacologique systématique et, pour complet qu'il soit, le clinicien éprouve des difficultés certaines d'interprétation, ne sachant souvent à quels éléments particuliers donner une valeur pour l'application thérapeutique ou la classification de la drogue par rapport à celles qu'il connaît. En outre, il ressent le besoin de données complémentaires, couvrant plus largement les manifestations psychomotrices de l'animal.

Le groupe d'étude qui, à Genève, en 1958, s'était attaché, pour le compte de l'Organisation Mondiale de la Santé [177] à une revue générale des « Ataraxiques et Hallucinogènes » avait proposé un certain nombre de méthodes expérimentales susceptibles de fournir un cadre approximatif pour tenter de classer ces drogues. Nous avons rapporté, par ailleurs, la liste générale de ces critères (cf. p. 22) mais il est intéressant de comparer avec le tableau précédent ceux qui ont un caractère plus spécifiquement pharmacodynamique, ce sont :

— Le 1^{er} : Les effets grossiers sur le comportement de l'animal isolé, ayant sa liberté de mouvement (activité spontanée, catatonie expérimentale, paralysie, anesthésie, convulsions).

— Le 2^e : Effets sur les types de comportement dans un cadre expérimental contrôlé (réactivité innée, réactions d'évitement motrice et d'autonomie, réaction de récompense, comportement après stress ou conflit).

— Le 4^e : Effets sur les réflexes polysynaptiques.

— Le 5^e : Effets sur le seuil d'apparition des convulsions.

— Le 6^e : Effets sur les centres cérébraux, dits autonomes (centre vaso-moteur et de la tension artérielle, tonus sympathique général, température corporelle, appétit, centre régulateur des fonctions endocrines).

— Le 7^e : Effets sur les centres de vomissements et le mal des transports.

— Le 10^e : Synergie et antagonisme avec certains produits (anesthésiques, hypnotiques, amphétamine).

— Le 11^e : Interaction avec des substances élaborées dans l'organisme (acétylcholine, adrénaline, histamine, etc...).

On constate que les données ainsi retenues recouvrent en grande partie celles proposées dans la première étude prise pour exemple. C'est l'importance relative qui leur est donnée et leur groupement qui traduit l'évolution née du dialogue engagé entre cliniciens et pharmacologues et mérite quelques réflexions :

— On note tout d'abord que les critères pharmacologiques sont étroitement mêlés aux critères cliniques (les 3^e, 8^e et 9^e, non rapportés ici et qui seront étudiés dans le chapitre suivant).

— On remarque ensuite le démembrement des effets précédemment classés sous la rubrique « action sur les centres nerveux ». Une place prédominante est faite aux effets sur le comportement de l'animal débordant ainsi très largement « action sédatrice et sur les réflexes conditionnels ».

— L'action anticonvulsivante et l'action antiémétique sont détachées et font l'objet d'une étude particulière.

— De leur côté, les effets dits « sur le système nerveux autonome » sont reconsidérés dans un cadre différent, les uns étant regroupés avec certaines actions centrales comme la thermorégulation ou le métabolisme général, les autres étant étudiés parmi les interactions générales avec les drogues élaborées dans l'organisme.

— Enfin, un certain nombre de propriétés ne sont pas retenues (action sur les principales fonctions de l'organisme, sur le syndrome d'irritation nerveuse ou l'état de choc...).

Ainsi commencent à se dessiner les grands traits propres à la psychopharmacologie et représentant le pont par lequel vont pouvoir se faire les échanges entre le laboratoire et la clinique. Ce n'est là qu'un premier pas, permettant essentiellement de définir les psychotropes et les psycholeptiques d'une façon générale. Il est intéressant, dans une deuxième démarche, de constater que l'application de ces critères à chacun des psycholeptiques proposés conduit à *un nouveau regroupement des méthodes expérimentales* :

— Les unes — remarquables par la codification habituelle de leur technique et par leur caractère plus généralement biolo-

gique ou pharmacodynamique — conduisent à des *résultats peu sélectifs*, soit que ceux-ci se révèlent presque identiques pour tous les psycholeptiques considérés, soit, au contraire, que leur disposition ne permette pas de dégager un faisceau de tests en faveur de l'isolement d'un groupe de produit. Parmi les premiers, nous citerons *la potentialisation des barbituriques*, retrouvée avec la quasi-totalité des dérivés et représentant un trait commun à tous les sédatifs en général ; parmi les seconds, l'action vis-à-vis de l'*adrénaline*, vis-à-vis de l'*acétylcholine*, l'activité *antihistaminique*, les effets para-sympathicolytiques, ceux sur la tension artérielle, enfin les modifications de la régulation thermique.

Le tableau n° VI rend compte des résultats montrés par quelques psycholeptiques usuels et met en évidence l'impossibilité de prévoir s'il s'agit d'un neuroleptique ou d'un tranquillisant. Seuls sont reportés dans ce tableau les effets généralement reconnus : les effets douteux ou discutés n'étant pas mentionnés.

B. — EFFETS SELECTIFS.

D'autres méthodes expérimentales, par contre, vont fournir des *critères sélectifs* d'une extrême importance, dont l'absence ou la présence est susceptible d'orienter les essais cliniques de façon décisive. Ces méthodes, d'esprit plus psychophysiologique, présentent des variantes techniques très nombreuses, ce qui impose une analyse critique des résultats. C'est pourquoi nous les passerons rapidement en revue avant de dégager celles qui nous paraissent les moins discutables et les plus efficaces. Trois grands ordres d'effets sont ainsi à étudier :

- Effets sur le comportement animal.
- Effets antiémétiques.
- Effets anticonvulsivants.

I. — Effets sur le comportement animal.

S'il n'y a pas à proprement parler de « fait mental » ni de troubles mentaux chez l'animal, il n'est pas douteux, par contre, qu'il existe une psychologie animale et des troubles du comportement évidents [79, 225].

On sait combien l'étude de ceux-ci a connu de vicissitudes depuis le XIX^e siècle. Le comportement sexuel fut le premier observé, puis le comportement social. A la suite des travaux de PAVLOV, furent introduites les techniques dites « d'évitement conditionné », tandis que de nouveaux procédés expérimentaux trouvaient leur source dans la neuro-chirurgie, la génétique, la chimie.

De toute façon, un double problème reste en permanence posé : la relation entre l'administration de la drogue et les modifications du comportement d'une part ; l'extrapolation de cette action à l'homme, tant au point de vue pharmacodynamique que clinique, d'autre part.

A l'heure actuelle, trois grands ordres de techniques différentes sont utilisés, basées les unes sur l'étude du comportement de l'animal isolé laissé en liberté ; les autres, sur celle de l'animal agité (naturellement ou à l'aide d'artifices) ; les dernières, sur la réalisation de névroses expérimentales ou de réaction conditionnées.

Les races d'animaux les plus diverses ont été proposées pour ces études : des poissons (poisson combattant, vairon) ou des araignées jusqu'au singe. Certains, avec BARUK, insistent sur la nécessité d'études comparatives portant sur toute l'échelle des espèces. Cependant, des raisons de commodité, jointes au fait que leur système nerveux est plus développé ont fait choisir les mammifères et singulièrement : le singe, le chien, le chat, le lapin, le cobaye, le rat et la souris par la quasi-totalité des expérimentateurs.

1° ETUDE DU COMPORTEMENT DE L'ANIMAL ISOLÉ.

Cette étude peut se faire par la simple observation du sujet laissé en liberté libre de ses mouvements ou par l'utilisation de divers tests d'activité motrice :

La première méthode est la base de tout travail de psychopharmacologie animale. Elle demande à l'expérimentateur — outre des qualités d'observation, de patience et de finesse clinique — une connaissance éclairée du comportement normal de l'espèce considérée ou mieux encore de l'animal choisi ; elle lui apporte en échange des satisfactions exaltantes car elle représente bien souvent un véritable starter de la poursuite de la recherche. Le principal avantage de cette forme d'observation est, en effet, l'analyse qualitative de phénomènes ayant une valeur significative pour situer la zone d'activité de la drogue et se prêtant ultérieurement, sinon à une transposition, du moins à un parallélisme clinique.

On sait les différents types de modifications observées :

a) *Modifications de la vigilance*, avec soit *sommeil véritable*, précédé d'une phase d'endormissement aboutissant à un état hypnique vrai, irréversible pendant une durée dépendant de la dose injectée, et non modifié par les stimuli sensoriels et douloureux ; soit un *sommeil apparent* : l'animal se réveillant à la moindre stimulation (pour se rendormir ensuite) et précédé d'une phase d'indifférence aux événements extérieurs.

C'est là le critère différentiel par excellence des psycholeptiques hypnotiques qui réalisent le premier tableau, et des autres psycholeptiques qui réalisent, à divers degrés, le second, qualifié dans sa forme la plus marquée de « sommeil neuroleptique » car, plus volontiers, produit par les phénothiazines.

b) *Modifications de l'attitude* qui sont au centre de l'intérêt. Il peut s'agir soit d'une simple hypotonie généralisée : l'animal étant en décubitus ventral, les pattes écartées, les réflexes — en particulier, les réflexes de posture — étant conservés ; soit d'une catalepsie succédant le plus souvent à la précédente : apparition de négativisme (mis en évidence par la poussée : l'animal fait quelques rares pas en avant et s'arrête — ceci à chaque tentative), de passivité, et installation progressive d'une torpeur insensible aux stimulations. Soit d'une catatonie franche avec plasticité, conservation des attitudes imposées (en particulier l'animal peut rester fixé dans des positions antigravifiques ou des positions très inhabituelles (par exemple : les pattes écartées en « phoque » reposant sur deux socles de bois), mais — fait très important — l'intégrité des automatismes, en particulier de l'équilibration, est complète, l'état ainsi réalisé étant véritablement un phénomène psychomoteur par opposition à la paralysie flasque, dernière grande variété de ces modifications d'attitude.

c) *La marche peut être normale ou titubante, ataxique.*

d) Quant à l'agitation motrice spontanée, c'est à des méthodes quantitatives qu'il est préférable de faire appel pour évaluer sa sédation.

La grande critique qui peut être faite à cette méthode d'observation simple est, outre sa subjectivité, l'absence pratiquement complète de données quantitatives.

Elle n'en est pas moins le stade élémentaire de toute identification de psycholeptique, et les premiers résultats ainsi obtenus montrent déjà une homogénéité assez remarquable.

Ainsi, à chaque grand type de modification du comportement correspond un groupe donné de drogues. Avec les hypnotiques, barbituriques (phénobarbital, secobarbital, etc...) ou non barbituriques (G 29 505 par exemple), on obtient un sommeil narcotique. Les effets cataleptiques sont le fait des dérivés phénothiazinés, type 4560 RP (chlorpromazine, lévomé-

promazine, thioridazine), tandis que les phénomènes catatoniques sont retrouvés avec les phénothiazines pipérazinées (prochlorpémazine, thiopropérazine) et l'Halopéridol. Quant aux autres psycholeptiques, leur action se traduit soit par une simple hypotonie généralisée (hydroxyzine, phénoglycodol, chlorprothixen, C.M.P.) soit par un tableau de paralysie flasque (méprobamate, méphénésine).

Pour pallier l'absence d'objectivité et de caractère quantitatif des résultats ainsi obtenus, un grand nombre de techniques furent mises au point, visant toutes à la mesure de la motricité animale. Souvent ingénieuses mais toujours complexes, elles manquent en général d'universalité et sont à la fois trop codifiées et trop sensibles pour être électivement retenues dans le cadre de l'expertise différentielle. On a ainsi proposé :

— La mesure de l'activité dynamique spontanée de la souris à l'aide d'un système optique (WINTER et FLATAKER). L'animal est placé dans une cage fixe, traversée par des faisceaux lumineux dont l'interruption est enregistrée par un compteur après photomultiplication. Cette technique a été utilisée à propos des phénothiazines et du Dioxyborane.

— La cage, au lieu d'être fixe, peut être légère et placée soit directement sur un ou plusieurs tambours enregistreurs [228], soit suspendue à une lame de ressort en acier très flexible prolongée par un stylet inscripteur (TRIPOD).

Pour certains, ces mesures de l'activité spontanée ne seraient pas un bon test d'action sédatrice, quelques produits étant donnés comme inactifs sur l'activité motrice physiologique, alors qu'ils donneraient des résultats sur l'agitation d'origine extrinsèque ou pathologique (Thioridazine) [218, 219].

Un peu différent est l'esprit de tests mesurant la rapidité de réalisation ou la durée du maintien ; de tests réflexes d'agrippement ou de rétablissement. Le plus usuel est celui proposé la première fois pour les phénothiazines, par Mme COURVOISIER et Coll. [41], établi sur le fait que, lorsqu'on présente les pattes antérieures d'une souris à un fil tendu horizontalement, l'animal accroche immédiatement le fil et effectue un rétablissement qui amène au moins une des pattes postérieures à s'accrocher dans un délai inférieur à cinq secondes. On a aussi utilisé l'étude de la durée du maintien de

l'animal d'expérience sur une barre tournante, exercice mettant en jeu les réflexes d'agrippement (proposé pour le Dioxyborane et la Thioridazine). Le principal intérêt de ces tests est la vérification de l'intégrité éventuelle des fonctions d'équilibration et de la force musculaire chez des sujets ayant présenté, par ailleurs, des phénomènes catatoniques. Ils sont donc à retenir comme élément discriminatif entre les modifications d'attitude remarquées au simple examen de l'animal en liberté.

2° ETUDE DU COMPORTEMENT DE L'ANIMAL ARTIFICIELLEMENT AGITÉ.

La découverte clinique de l'action spectaculaire des psycholeptiques sur l'agitation psychotique ayant été à l'origine de la psychopharmacologie, il était tout naturel qu'on tente, dès lors, de préciser leur activité expérimentale, non plus simplement sur l'activité motrice physiologique de l'animal mais sur des formes particulières de comportement avec agitation, se rapprochant plus des tableaux psychiatriques humains :

a) Le procédé le plus simple consiste à soumettre l'animal à des *stimuli nociceptifs*, provoquant la fuite de l'animal, observée en dehors de toute technique de conditionnement. Les stimuli sont, en général, électriques (passages nombreux et brefs dans le support de l'animal ou court-circuits fermés par l'animal lui-même, entre les éléments à claire-voie du plancher de sa cage), ou simplement mécaniques (cage tremblante) ; on obtient ainsi facilement des réactions agressives : le rat — le plus volontiers utilisé dans ce genre d'expérience — se dresse sur ses pattes postérieures, les membres antérieurs fléchis, les crocs découverts, réalisant une attitude en « boxeur » assez évocatrice. Ce test est malheureusement peu spécifique (le dioxyborane s'y montre aussi actif que la chlorpromazine), peu mesurable, mais réalise un bon élément d'appoint, comme les tests de traction ou d'agrippement, pour préciser l'observation directe.

b) L'agitation peut également être provoquée par l'administration de *drogues* comme l'amphétamine ou la caféine. La morphine produit, chez la souris, un état d'excitation motrice avec queue dressée en S (phénomène de STRAUB) et, chez le rat, une agitation circulaire avec mydriase. La principale objection que l'on peut faire à ces procédés est de faire intervenir la

possibilité d'un antagonisme pharmacologique entre la drogue excitante et la drogue étudiée, antagonisme pouvant expliquer l'arrêt de l'agitation sans qu'il y ait eu d'action psycholeptique vraie.

c) Beaucoup plus satisfaisante paraît *l'utilisation d'animaux présentant des troubles psychomoteurs congénitaux ou acquis ayant un caractère permanent.*

C'est ainsi que l'on a pu réaliser, par des interventions neuro-chirurgicales, des états de fureur chez le chat et le chien ou provoquer le développement d'une agressivité remarquable chez le rat. Malheureusement, les animaux ainsi préparés sont de réalisation délicate et de conservation difficile, étant donné leur grande fragilité. En outre, il est difficile d'obtenir des lots homogènes. Une solution plus élégante serait la sélection, au sein des élevages, de souris et de rats présentant des comportements particuliers, à la suite soit de mutations génétiques, soit d'affections de la sphère encéphalique passées inaperçues. Signalons tout de suite, avant d'en citer quelques exemples, que le principal problème est alors de se procurer de tels animaux en nombre suffisant pour réaliser une expérimentation complète et comparative à tout moment.

Une première variété de *souris hyperkinétiques* a été signalée par HERTWIG sous le nom de souris « KREISLER » et par ROTHLIN sous celui de « souris valseuse ». KING et RATCLIFF ont isolé des rats qui, à la suite d'une affection de l'oreille moyenne, passée inaperçue, et ayant entraîné une labyrinthite, présentent un syndrome clinique caractérisé, entre autres, par des troubles de la coordination motrice, une tendance à se mouvoir en cercle et un comportement agressif particulier. Quand on saisit ces animaux par la queue, ils présentent un mouvement hélicoïdal autour de celle-ci au lieu de tenter de se redresser pour mordre l'expérimentateur et se dégager, ce qui leur a valu le nom de « rats gyrostatiques ». THUILLIER et NAKAJIMA [232] les ont utilisés pour tester un certain nombre de psycholeptiques et ont mis en évidence la différence d'activité qualitative de ceux-ci :

— Alors que les hypnotiques entraînent un arrêt de tout mouvement par narcose, les phénothiazines provoquent un arrêt du mouvement gyrostatique et normalisent la statique et la marche. Les autres types d'effets obtenus sont une disparition de l'agressivité avec diminution ou conservation de la rotation

hélicoïdale et persistance de troubles de la statique. Ces observations viennent remarquablement compléter les modifications notées par la simple observation de l'animal standard.

Mais, à la difficulté d'estimations quantitatives, elles joignent la difficulté d'obtention des animaux, difficulté commune à ce principe de méthodes.

Plus mesurables seraient les effets obtenus sur d'autres lignées particulières de rats et de souris (cobaye, lapin, chèvre également), dont la caractéristique est l'apparition de crises convulsives graves, parfois mortelles, sous l'influence d'un stimulus acoustique approprié. Cette « *crise audiotène* » caractérisée par une course éperdue, précédée d'inquiétude et se terminant par un accès tonico-clonique, a été appliquée en France, en particulier par HALPERN et LEHMANN [118] à l'étude d'un psycholeptique : le C.M.P. Outre qu'expérimentalement, cette technique serait plutôt à discuter à propos des effets anti-convulsivants, il faut noter qu'elle est assez peu utilisée et ne permet, à l'heure actuelle, aucune constatation comparative.

Ainsi, pour séduisant qu'en soit le principe, aucune de ces méthodes d'étude des effets éventuels des psycholeptiques sur le comportement de l'animal agité ne répond à certains besoins pratiques — cependant essentiels pour leur diffusion et, par là, leur valeur discriminative, en particulier la facilité technique, le caractère durable des trouble-tests, l'homogénéité des lots constitués, la possibilité d'estimation quantitative enfin. Cette dernière condition leur permettant d'être un complément et non une confirmation de la simple observation qualitative de l'animal isolé.

b) C'est pourquoi la méthode proposée par Jean DELAY et Jean THUILLIER nous paraît être particulièrement intéressante en satisfaisant à ces diverses nécessités.

Le point de départ de la technique est la possibilité de réaliser, chez la souris, par injection de certains dérivés chimiques, un syndrome hyperkinétique durable, rappelant celui décrit par HERTWIG et ROTHLIN (déjà cités). Ce phénomène obtenu dès 1952 par J. DELAY et J. THUILLIER [77] et A. BURGER et J. THUILLIER [228] avec un dérivé de nitrile acrylique : l'Iminodipropionitrile, avait pu l'être également par d'autres auteurs à l'aide d'arsénicaux ou d'amines chlorées. L'application de ce procédé à l'étude des « sédatifs » fut suggérée dès 1954 et se

révéla bientôt un test de choix pour l'évaluation quantitative et différentielle de l'activité des psycholeptiques.

Nous rappellerons en quelques mots la technique actuelle de Jean THUILLIER, à laquelle nous nous sommes particulièrement attachés, afin d'en montrer sa simplicité et sa fidélité :

Il suffit, en effet, d'injecter, en une seule fois, une dose unique de 3 g/kg. d'Iminodipropionitrile à une souris de 20 g. environ, en bonne santé, appartenant à un lot homogène dont une partie recevra le même traitement, l'autre partie servant de lot-témoin. En quelques jours, 3 à 6, rarement plus, l'animal présente une agitation incoordonnée de la tête, signe précurseur de l'hyperkinésie globale. Celle-ci apparaît les jours suivants, caractérisée par des mouvements incessants de course circulaire, occupant la totalité de l'état de veille des animaux et ne cessant que pour les activités alimentaires et le sommeil. Ce dernier ne présente aucune anomalie ni dans son rythme, ni dans sa durée par rapport au lot témoin ; la durée de vie de la souris préparée étant par ailleurs normale ; la chaleur, les stimulations nociceptives et, selon nos observations personnelles, la lumière facilitent l'hyperactivité de la souris dite « I D P N ». Des caractéristiques négatives complètent ce syndrome caractéristique, il s'agit essentiellement de l'absence de phénomènes ataxiques.

Il est ainsi possible d'obtenir, dans des délais rapides — et sans intervention d'un personnel hautement spécialisé (au contraire des techniques de conditionnement) — des lots importants d'animaux agités de façon constante.

A l'analyse qualitative, toujours possible, et dont les résultats vont coïncider avec ceux de l'observation élémentaire (confirmant, en particulier, l'apparition de sommeil, de démarches ataxiques, de soubresauts musculaires), va se joindre une étude quantitative par l'enregistrement de l'amplitude et de la fréquence des sauts, étude qui donne sa pleine valeur à la méthode. La figure VII montre schématiquement un exemple de montage permettant un tel enregistrement :

L'animal est placé dans une boîte actographique (C.A.), légère en carton mince, revêtue de rubans d'aluminium permettant l'application de stimulations nociceptives. Celles-ci sont produites à l'aide d'un stimulateur de NETHELER et HINZ (S.N.H.), soit sur un rythme prédéterminé, soit à la demande de l'expérimentateur.

Les oscillations de la boîte actographique sont transmises au cylindre enregistreur par deux voies différentes, afin d'obtenir deux tracés bien distincts : l'un correspondant à la transcription quantitative de l'agitation (course circulaire par exemple), l'autre à l'expression qualitative des mouvements de l'animal (secousses cloniques ou tremblements se produisant chez un animal immobile). Les oscillations importantes sont transmises par un totalisateur d'impulsion (T.I.), soit à un chronographe de FLEISCH, enregistrant sur chaque ordonnée 50 impulsions motrices (le tracé étant d'autant moins élevé que l'agitation est plus grande) soit, dans notre technique personnelle, par l'intermédiaire d'un actographe (T.F.) ramené à 0 toutes les minutes par un moteur synchrone (M.S.), enregistrant chaque impulsion sous forme d'une marche, la hauteur totale de l'escalier étant proportionnelle à l'agitation. Les oscillations plus fines sont transmises à l'aide d'un fil relié à l'un des angles de la boîte à un tambour manipulateur de MAREY (T.M.) puis à un tambour inscripteur (T.E.).

Les études systématiques des effets des psycholeptiques sur le syndrome hyperkinétique provoqué par l'IDPN, commencées avec la Réserpine et la Chlorpromazine [69] furent poursuivies par J. THUILLIER et H. NAKAJIMA [233] qui dégagèrent les principales modifications du comportement qui peuvent être observées.

D'un point de vue qualitatif, on peut considérer :

- les modifications de la course circulaire ;
- les caractères de sédation ;
- les modes de réponse aux stimuli nociceptifs.

— La course circulaire peut disparaître complètement ou être simplement diminuée, soit par ralentissement de la vitesse de la course, soit par espacement des accès d'hyperkinésie.

— Cette sédation peut s'accompagner — suivant les cas — de narcose, de tremblements ou de myoclonies, d'ataxie, de convulsions ou d'excitation.

- Quant aux stimuli nociceptifs, ils peuvent être suivis d'absence de réaction, de secousse réflexe, de marche normale, de marche ataxique, de reprise de l'agitation circulaire.

C'est aux tracés qu'il appartient d'analyser *quantitativement* la fréquence et l'amplitude des mouvements enregistrés, ainsi que le mode d'installation de la sédation (plus ou moins rapidement progressive, avec ou non l'existence d'une phase de latence) et sa durée, ainsi que la phase de reprise d'agitation circulaire.

Un exemple de tracé est fourni par le tableau XIX (à propos d'une sulfone anticonvulsivante : la parachlorophényléthyl-sulfone). On voit en A l'enregistrement qualitatif, en B, l'enregistrement quantitatif. L'injection de produit (CS) détermine l'apparition d'une sédation incomplète marquée par un aplatissement du tracé B, tandis que le tracé A présente encore quelques oscillations, traduisant les activités de grattage ou les tremblements de la souris partiellement tranquilisée.

Si toutes les drogues douées d'activité psycholeptique entraînent une sédation avec arrêt de la course circulaire dont la rapidité d'apparition et la durée sont variables en fonction de la dose et de l'activité du produit étudié, cette sédation correspond à trois tableaux bien distincts :

— *Les hypnotiques* provoquent l'apparition d'une narcose vraie et les animaux restent immobiles, endormis, insensibles aux stimuli nociceptifs.

— *Les psycholeptiques non hypnotiques* agissent tous en calmant l'animal sans intervention d'effets narcotiques mais se révèlent différents lors de l'application des stimuli nociceptifs.

— Avec les uns, la réponse à ces stimuli est caractérisée par la reprise d'une marche normale, sans phénomènes ataxiques ni agitation circulaire, et cette « *normalisation* » de la souris IDPN revêt une importance théorique et pratique extrême, dans la perspective d'une classification. Ce mode d'action a été retrouvé avec la Réserpine, les phénothiazines, l'hydroxyzine.

— Avec les autres, c'est l'ataxie qui domine la reprise d'activité provoquée par les stimuli, soit que cette activité consiste en une marche en étoile ataxique ou en une course circulaire ataxique.

Ce type de réponse est le fait de tous les autres psycholeptiques non hypnotiques, non neuroleptiques : bémactazine, méprobamate, C.M.P., méphénésine, etc...).

On voit combien la souris IDPN apparaît comme un « screening test », confirmant, analysant de façon discriminative, et quantifiant les premières observations obtenues sur l'observation simple de l'animal standard. Notre expérience personnelle, portant sur 2 années, n'a fait que confirmer ces résultats à propos des psycholeptiques récents, en particulier des butyrophénones [62].

Notons au passage que la souris IDPN se révèle également comme un matériel précieux pour l'étude des psychotropes non psycholeptiques (psychoanaleptiques et psychodysleptiques), aussi bien à propos de leurs effets propres que de leurs antagonismes éventuels avec les psycholeptiques.

3° NÉVROSES EXPÉRIMENTALES ET TECHNIQUES DE CONDITIONNEMENT.

Avec les névroses expérimentales et les techniques de conditionnement, dernier mode d'observation des effets psychopharmacologiques sur le comportement animal, on aborde sans nul doute les procédés les plus séduisants car ils visent à se rapprocher au plus près des problèmes de psychopathologie humaine, tentent d'éliminer au maximum les artifices chimiques et s'attachent à la réalisation de situations dynamiques. En outre, ces méthodes ont pour elles la finesse qualitative (tout au moins les plus complexes) et la possibilité d'analyse objective à l'aide de calculs statistiques. Il est indéniable qu'elles représentent le temps essentiel de toute étude exhaustive de médicament psychotrope et sont indispensables pour la caractérisation fine des moins actifs comme pour la discrimination délicate de dérivés proches. Par contre, elles demandent des moyens matériels importants, un temps considérable, un personnel parfaitement entraîné, une technique rigoureuse, une analyse solide. Il faut ajouter que leur finesse même, jointe aux difficultés techniques, retentit sur leur spécificité qui est discutable et, par suite, sur leur universalité — conditions cependant indispensables aux études comparatives.

Les plus simples utilisent les *réactions de conditionnement*, créées à partir des stimuli locaux ou nociceptifs que nous avons évoqués précédemment. KESSLER et GELLHORN ont proposé d'entraîner un rat à sauter d'un compartiment à l'autre d'une

caisse cloisonnée, en réponse à un signal sonore ; WINTER et FLATAKER, à le faire grimper le long d'une tige au déclenchement d'un vibreur ; d'autres auteurs à fuir sur une barre à la réception d'un signal lumineux ou acoustique. Le temps d'apprentissage est généralement marqué par l'association au stimulus d'un courant électrique douloureux, créant le conditionnement.

Les techniques s'efforçant de créer une véritable *névrose expérimentale* sont plus complexes : MASSERMAN, dans un premier temps, entraîne un chat à découvrir sa nourriture en appuyant sur une pédale placée sur le plancher de la cage. Dans un deuxième temps, cette découverte s'accompagne, de temps à autre, de la production d'un jet d'air comprimé. On tente ainsi de créer une situation de conflit entre l'attraction du biscuit et la crainte du jet d'air, entraînant un état qui se manifeste entre autres, par l'allongement du parcours antérieurement conditionné et par l'apparition d'activités de « substitution » : toilettes prolongées des pattes et des moustaches, frottement le long de la cage, essais de griffes contre les parois, etc...

Un autre test classique est celui de l'apprentissage discriminatif proposé par MERCIER : on entraîne des rats à boire de préférence de l'eau colorée en une certaine teinte (verte par exemple) un stimuli nociceptif étant utilisé en cas d'erreur au cours du dressage.

Le résultat le plus intéressant de ces diverses techniques, est de différencier :

1° *La réactivité innée* de l'animal (telle qu'elle peut être étudiée à l'aide des stimuli nociceptifs utilisés sans conditionnement préalable).

2° *La réaction conditionnée* de fuite, purement motrice.

3° *La réaction émotionnelle* (se produisant après un conflit), traduite par une attitude particulière (refuge inquiet dans un angle de l'enceinte, dos courbé, queue dressée, poils hérissés) et surtout des réactions de miction et de défécation.

4° La facilitation éventuelle des réflexes conditionnés.

TAESCHLER et CERLETTI [218, 220] ont ainsi montré à propos de quelques phénothiazines (parmi lesquelles la chlorpromazine, la perphénazine, la prochlorpérazine et la thioridazine)

qu'il pouvait y avoir une dissociation des effets inhibiteurs sur la réaction de fuite et la réaction émotionnelle selon les psycholeptiques utilisés. Pour ces mêmes auteurs, il existerait un parallélisme entre l'effet sur la réaction conditionnée de fuite, l'effet cataleptisant et les effets neurologiques secondaires humains, tandis que l'inhibition élective de la défécation émotionnelle serait le fait des drogues ayant une action tranquillisante prépondérante à l'égard de l'anxiété en clinique. Si ces remarques recevaient une large confirmation à l'égard des psycholeptiques non neuroleptiques, ce test aurait une valeur discriminative de la plus haute importance.

De cette étude rapide des principales méthodes d'observation des effets sur le comportement animal, des techniques qu'elles demandent, des résultats que l'on peut attendre, des conclusions que l'on peut en tirer, dans l'optique d'une recherche discriminative et d'une orientation dynamique de l'expérimentation, trois nous semblent devoir être retenues :

- l'observation minutieuse de l'animal isolé, non préparé ;
- la technique des souris IDPN ;
- et éventuellement la recherche des effets sur les réactions de fuite et les réactions émotionnelles.

II. — Effets antiémétiques.

Il n'est guère de discussion possible à l'égard des tests de l'activité antiémétique des psychotropes psycholeptiques. Leur technique est pratiquement standard et ne pose pas de problèmes particuliers, leur interprétation quantitative est d'une extrême facilité, leur universalité les fait employer par tous les pharmacologues à peu près sans exception. La critique de leur mécanisme et les interprétations qui peuvent en découler, sortent du cadre de cette étude. Rappelons seulement que de nombreux auteurs, avec FREEDMANN et GIARMAN [106], considèrent qu'ils représentent un test de sélection des produits affectant la fonction psychique et remarquent que la zone chimio-réceptrice mise en jeu est anatomiquement adjacente et fonctionnellement liée aux aires contrôlant les fonctions extrapyramidales, vaso-motrices, respiratoires et posturales. Donnée par Mme COURVOISIER et collaborateurs [43], à propos des

phénothiazines, comme le test définissant avec le test cataleptique le groupe des produits à action « psychoplégique », ayant une action particulière sur les syndromes psychotiques, il a été, par la suite, appliqué systématiquement lors de l'étude des nouveaux psycholeptiques non phénothiaziniques.

Pour nous, la constatation expérimentale du parallélisme remarquable qui existe entre l'activité antipsychotique et l'activité antiémétique nous paraît justifier la recherche de cette activité. On sait que, classiquement, l'injection sous-cutanée de 0,1 mg/kg d'apomorphine chez le chien entraîne, dans un délai de 20 à 30 minutes, un certain nombre de vomissements qui peuvent être facilement comptés. Il suffit d'injecter le produit à tester une demi-heure environ avant l'apomorphine de façon à superposer au mieux son action maximum éventuelle à la période d'activité apomorphinique. La dose d'apomorphine injectée étant standard, c'est en fonction de la dose en mg/kg nécessaire pour supprimer un pourcentage donné (généralement 100 %) de vomissements, qu'on peut calculer le coefficient d'activité de la drogue étudiée. Un certain nombre de résultats, exprimés en mg/k, nous paraissent mériter de servir de points de comparaison :

— Thiopropérazine	0,005
— Prochlorpérazine	0,50
— Acépromazine	1
— Chlorpromazine	2
— Lévomépromazine	2,22
— Chlorprothixène	4
— Hydroxyzine	40

Ainsi les réponses sont assez homogènes pour un groupe de produits donnés et nous verrons que leur correspondance avec les données cliniques en font un critère discriminatif du plus haut intérêt.

III. — Effets anticonvulsivants.

L'exploration des effets anticonvulsivants fait partie de l'étude expérimentale systématique de toute drogue agissant sur le système nerveux. Les résultats obtenus avec les psycholeptiques dont l'action protectrice est des moins significatives

— qu'il s'agisse des phénothiazines, des butyrophénones, de la réserpine, des « tranquillisants » ou des hypnotiques (en dehors du Gardénal) — ne semblent guère imposer une étude particulière des techniques utilisées. C'est en effet, le plus souvent, un critère négatif qui sera mis en évidence et, en tout cas, jamais à première vue, un critère discriminatif.

Quant aux produits actifs au laboratoire et actifs en clinique, réunis généralement dans le groupe des antiépileptiques, ils ne possèdent pratiquement pas de propriétés psycholeptiques. Ceci amène à considérer les drogues qui, envisagées comme anticomitiaux et douées au laboratoire d'activité anticonvulsivante importante, se sont révélées en thérapeutique humaine, peu ou pas actives et ont été le plus souvent abandonnées sans qu'une étude psychopharmacologique complète soit entreprise. Or, au cours d'expériences personnelles (cf. quatrième partie de ce travail) venant confirmer l'opinion de certains pharmacologues, nous avons pu constater qu'un certain nombre de ces produits présentait une véritable sensibilité croisée de leur activité et qu'à leur activité anticonvulsivante au laboratoire correspondait une activité psycholeptique particulière en Clinique. Il serait intéressant de reprendre tous les autres épileptiques usuels dans une perspective psychopharmacologique afin de préciser les relations de ces deux classes de médicaments.

On sait que l'animal est exceptionnellement épileptique. Il peut le devenir à la suite d'interventions neuro-chirurgicales (excisions ou applications corticales de caustique et être ultérieurement sensibilisé par ingestion de toxiques. Ce matériel, difficile à réaliser, l'est encore plus à conserver et surtout à utiliser, les crises ne pouvant être obtenues sur commande [226]. Nous avons déjà évoqué, à propos des troubles du comportement spontané de l'animal, l'existence de lignées particulières de souris présentant des crises convulsives à l'audition de stimuli acoustiques [117, 118], et mentionné la difficulté de leur utilisation.

C'est en définitive, aux tests chimiques et aux tests électriques que s'adressent la plupart des expérimentateurs :

1° *La crise cardiazolique* a été le procédé préféré par CHEYMOL pour ses études d'antiépileptiques. Elle peut être obtenue, chez le lapin, par l'injection I.V. rapide de 25 mg/kg de pentetrazol à 10 % qui entraîne une crise généralisée tonico-

clonique suivie d'un réveil sans agressivité. Le temps de latence ayant été mesuré, lors d'une expérience-référence, on tente de reproduire la crise après injection du produit à étudier en faisant varier les doses de celui-ci et l'intervalle entre l'injection à visée protectrice et celle à visée convulsivante.

CHEYMOL et THUILLIER [37] ont également appliqué cette technique à la souris.

La strychnine est avec le cardiazol le produit le plus volontiers utilisé. Par injection I.P. de 1,5 mg/kg de sulfate de strychnine chez la souris, on provoque une crise généralisée mortelle dans 85 % des cas. Le calcul de l'activité du produit étudié se fait pratiquement en fonction de l'abaissement de la mortalité.

Signalons enfin les techniques utilisant *la picrotoxine* (dont 5 mg/kg I.P. entraînent des convulsions mortelles dans 50 % des cas, technique proposée par ROEBER et HEUBEL pour les animaux à sang froid), *la nicotine*, *la cocaïne* ou *la procaine*, *le camphre*, l'application corticale de *pénicilline*, etc... Les résultats obtenus par ces techniques sont, surtout avec les psychotropes, très dissociés en fonction des techniques utilisées.

2° *Les tests électriques* ont été proposés à la suite des expériences de FRITSCH et HIRTZIG sur le chien. Leur technique générale a été fort bien étudiée par de nombreux auteurs, en particulier MERRIT et PUTNAM, CHEYMOL [36] et MERCIER [161].

Nous avons, pour notre part, utilisé de petits artifices personnels de technique qui présentent comme avantage de rendre celle-ci rapide, de permettre la conservation facile des animaux et de réaliser de grandes séries. Nous avons utilisé le rat blanc, d'un poids moyen de 150 à 200 grammes. Les rats sont groupés en lots, recevant la même nourriture et la même quantité de boisson.

Les électrodes sont représentées par 2 pinces crocodile métalliques, munies d'un manchon de coton hydrophile imbibé d'eau salée à saturation. L'une est placée au niveau du scalp de la région occipitale, préalablement humecté de la même solution saline (de nombreux essais nous ont montré que l'épilation préalable n'était pas nécessaire). L'autre est introduite dans la cavité buccale, en pinçant latéralement la joue de l'animal et placée de telle façon que l'extrémité de la branche intra-buccale de la pince soit en contact avec la paroi pharyngée.

Le courant est fourni par un stimulateur de NETHELER et HINZ qui permet de faire varier à volonté l'intensité, la fréquence, la durée du passage, la forme (vérifiée sur un écran cathodique) de l'impulsion. De nombreux essais effectués en faisant varier un des paramètres, les autres étant immuables, nous ont conduits à adopter un courant rectangulaire, d'une intensité de 30 m.Amp., d'une fréquence de 80 impulsions-secondes et d'une durée de 12,5 millisecondes. Le temps de passage adopté est réglé par un chronorupteur.

La crise ainsi obtenue est du type maximal. L'animal présente d'abord une crise tonique, avec flexion des pattes antérieures, extension franche et complète avec abduction des postérieures, extension de la nuque, position sur le flanc. Une phase clonique lui succède alors, affectant les membres et le tronc, suivie d'une courte période de stertor et de relâchement musculaire complet. La phase de récupération a fait l'objet d'une attention particulière. L'animal tente de se remettre sur ses pattes, y réussit, essaie quelques pas titubants, s'immobilise et présente alors un état d'agressivité remarquable par son intensité avec hyperexcitabilité sensorielle, bonds de grande amplitude, tentative de morsure. Remis en présence des autres animaux de la cage, il se montre combatif. Enfin, il s'endort.

Deux sortes de résultats ont été recherchées :

a) La protection vis-à-vis de la crise, considérée comme réalisée avec la suppression totale de tous les phénomènes convulsifs et non pas seulement de la phase tonique extensive. Cette exigence particulièrement sévère nous paraît indispensable pour une sélection élémentaire des produits actifs au sein d'une liste importante de dérivés.

b) Les effets sur la crise d'agressivité post-critique. Trois types d'activité ont pu être mis en évidence :

— La crise tonico-clonique peut être supprimée, l'agressivité ultérieure de l'animal étant identique à celle observée à la suite d'une crise type.

— Les deux peuvent être supprimées (c'est le cas après phénobarbital).

— Le produit enfin peut n'influencer que médiocrement l'accès convulsif mais celui-ci est suivi d'une phase de docilité

très remarquable, permettant les manipulations à mains nues, l'animal ne faisant preuve d'aucune combativité.

Ce dernier effet pose le problème d'une activité psycholeptique du produit, la secousse électrique étant réduite au rôle de stimulus nociceptif particulièrement violent et l'animal réagissant à l'égard de celui-ci par un véritable état d'indifférence neuroleptique. L'intérêt de cette constatation vient du fait que les produits possédant un effet protecteur particulier à l'égard de l'agressivité post-critique en plus de leur activité protectrice à l'égard de la crise, se sont révélés être de modestes antiépileptiques en clinique (tout au moins vis-à-vis des manifestations convulsives) mais de puissants sédatifs, exerçant une action tranquillissante particulière à l'égard des manifestations caractérielles des épileptiques, des débiles, et des déments séniles.

Comme le test antiémétique qui représente un test discriminatif dans la mesure où il caractérise un groupe homogène de psycholeptiques sans avoir de signification particulière pour les autres, le test anticonvulsivant semble également devoir être utilisable pour compléter l'identification du groupe complémentaire du précédent.

Parmi les psycholeptiques possédant une action anticonvulsivante propre, citons le phénaglycodol, le chlorprothixen [83], le méprobamate [12, 13, 193], la méphénezone [177].

C. — ETUDES DE TOXICITES.

Avant d'en terminer avec cette revue des données expérimentales, il nous faut évoquer le problème des toxicités. Il est évident que la recherche de celles-ci représente le tout premier geste — on pourrait dire réflexe — du pharmacologue à qui est proposé un nouveau dérivé. Que cette recherche soit déterminée par voie I.V. (veine de la queue de la souris, veine marginale de l'oreille du lapin, veine dorsale de la verge du rat ou du cobaye), par voie I.P. (rat, souris), sous-cutanée ou orale, ses résultats sont en général donnés en *Dose Léthale 50*, dont il est inutile de rappeler la définition.

Si les techniques sont pour lui secondaires, n'intervenant pas dans l'interprétation des résultats, il est, par contre, très important pour le clinicien de savoir la portée et la limite des données qui lui sont fournies. Il n'existe pas en effet de correspondance possible entre les doses en mg/kg définies chez l'animal et celles utilisables chez l'homme, et l'on sait en particulier combien la sensibilité progresse en s'élevant dans l'échelle animale d'une part, dans les poids corporels de l'autre. Tout au plus peut-on prendre comme point de repère le rapport de la Dose Léthale 50 à la Dose Efficace 50 pour situer la marge thérapeutique du produit.

Par contre, de grands enseignements peuvent être tirés des signes d'intoxication aiguë et des phénomènes secondaires présentés par l'animal au laboratoire. La relation existant avec les troubles présentés ultérieurement en clinique n'est certes jamais formelle mais il existe de nombreux exemples où il peut être établi une analogie ou un parallélisme très évocateurs que ce soient dans les symptômes d'intolérance ou dans les manifestations neurologiques. Là encore, l'observation minutieuse du comportement de l'animal reste fondamentale.

Quant au dernier temps proposé par les plans classiques d'étude, l'analyse de la destinée des drogues dans l'organisme, elle demande la mise en œuvre de méthodes biochimiques

spécialisées et complexes qui, centre de l'étude pharmacodynamique exhaustive, ne trouve pas leur place au stade initial d'expertise.

CONCLUSIONS

Ainsi le clinicien qui s'apprête à essayer un nouveau produit en clinique va-t-il tout d'abord se trouver en présence d'un nombre — souvent imposant — de documents pharmacologiques provenant soit d'expertises (centrées sur les problèmes de toxicité, de tolérance, d'effets physiologiques généraux), soit d'études particulières effectuées par les soins du fabricant (tendant à démontrer l'activité psycholeptique du produit en fonction de tests de valeur très inégale), soit enfin, de données fragmentaires publiées par certains auteurs dans le cadre de recherches déterminées.

Une sélection doit être faite en fonction du but recherché qui, à ce stade initial de l'expérimentation, peut se résumer en la réponse à deux questions :

1° Le produit est-il actif sans nocivité ?

2° S'agit-il d'un neuroleptique ou d'un tranquillisant ?

Les épreuves discriminatives exigibles pour une telle caractérisation des psycholeptiques sont, pour nous, les suivantes :

a) *Etude de toxicité.*

b) *Observation globale de l'animal isolé laissé en liberté*, observation s'attachant à la mise en évidence non seulement de l'effet sédatif général mais encore à la recherche de phénomènes cataleptiques ou d'ataxie.

c) *Observation et enregistrement du comportement anormal d'animaux artificiellement agités*, dont un exemple de choix nous paraît être la souris I D P N.

d) *Etude des effets antiémétiques.*

e) *Etude des propriétés anticonvulsivantes*, à laquelle nous attribuons une valeur certaine pour la recherche d'une activité tranquillisante et qui vient ainsi contrebalancer la précédente plus spécialement liée à la recherche de l'activité neuroleptique.

CHAPITRE II

LES DONNEES CLINIQUES

L'esprit dans lequel se fait une expérimentation clinique est très différent selon qu'il s'agit d'une expertise, d'essais cliniques extensifs ou d'une étude générale exhaustive du psycholeptique proposé. La première conséquence en est une utilisation fort différente des méthodes et des techniques en fonction du but recherché. C'est ainsi que l'expertise — qui doit juger si le produit est « dénué de danger pour la santé des personnes » et doué d'une activité thérapeutique intéressante — se devra d'être rapide et de conclusions nettes. Les essais cliniques extensifs visent à la mise en évidence d'indications électives et de posologies optima en fonction des pourcentages statistiques de réussite et de l'analyse qualitative fine des effets, tandis que l'étude générale et complète des problèmes théoriques soulevés par la nouvelle action thérapeutique fait plus volontiers appel à des techniques de recherche plus spécialisées, telles que la biochimie ou l'anatomopathologie. D'évidence, ces trois étapes sont toujours plus ou moins intriquées, se complètent réciproquement et font appel aux mêmes disciplines mais demandent à chacune d'elles une participation différente.

En définitive, pour le clinicien, faire l'expertise d'une drogue c'est élever une substance chimique, définie par le pharmacologue et expérimentée par lui sur l'animal, au rang de médicament, avec tout ce que cette promotion entraîne de conséquences :

— *Pratiques*, tout d'abord, avec sa mise à la disposition de l'ensemble des médecins par la commercialisation pharmaceutique.

— *Théoriques* ensuite, avec l'ouverture de perspectives physiopathologiques nouvelles.

Le principe même enfin de ces essais-princeps est très grave puisque le sujet d'expérimentation est l'homme, ce qui pose un nombre important de problèmes éthiques, juridiques, méthodologiques.

Faire autre chose qu'évoquer les premiers serait vaniteux de notre part et sort du cadre de ce travail. Et cependant, le *problème d'éthique* a de tout temps préoccupé les médecins et imprégné les pensées de tout expérimentateur. De plus, il est dans le domaine de l'application humaine des drogues psychotropes, grevé de difficultés supplémentaires en ce qui concerne, en particulier, la « capacité totale du consentir » du malade mental qui est infiniment délicate à établir. Nous nous contenterons de placer en tête de cette étude l'énoncé des « Dix règles de Nuremberg » (tableau VIII) dont l'esprit doit dominer tout essai humain si la lettre en est difficilement applicable et peut donner lieu à de nombreuses réflexions pratiques [35].

Quant au *problème juridique*, expression légale et administrative de nos préoccupations, il est loin d'être résolu et l'expert loin d'être protégé. En définitive, comme le faisait remarquer récemment DECHAUME : « plus le progrès est grand, plus les techniques sont dangereuses et plus le progrès moral doit grandir parallèlement ». La conscience de l'expérimentateur reste, de l'avis de tous, le support fondamental de tout essai clinique.

Les problèmes méthodologiques et pratiques sont également très nombreux, faisant intervenir :

- le choix du matériel clinique ;
- les modalités d'administration ;
- les méthodes d'observation ;
- l'analyse et l'interprétation des effets obtenus.

A. — LE MATERIEL CLINIQUE.

Il est inutile de souligner sa diversité et le choix de groupes de malades est loin d'être aussi simple que celui de lots d'animaux. On ne peut guère s'adresser à l'homme sain, chez qui l'étude se limiterait à celle des effets secondaires et de la tolé-

rance en général (sauf bien entendu en ce qui concerne les psychodysléptiques). Les malades ambulatoires, quel que soit leur intérêt ultérieur pour une étude extensive, ne peuvent être l'objet d'une surveillance rigoureuse. Au stade de l'expérimentation préliminaire, les malades hospitalisés, bénéficiant d'une assistance médicale permanente et complète, pourront donc, seuls, être retenus.

Faut-il choisir des malades chroniques ou des malades frais ? La plupart des auteurs utilisent d'emblée simultanément l'un et l'autre type. Certains cependant préconisent, dans le premier temps consacré à la recherche essentielle de la tolérance, de s'adresser à des malades chroniques sélectionnés, à l'exclusion des oligophrènes, de sujets âgés ou de ceux devant bénéficier rapidement d'une intervention thérapeutique classique. Pour étudier dans un deuxième temps l'activité thérapeutique proprement dite, ils choisissent alors électivement des malades aigus ou en cours de rechute, susceptibles de permettre la mise en évidence rapide de l'activité éventuelle de la drogue.

Le *diagnostic* ne peut être retenu au tout début comme un élément préconçu de choix. On s'efforce, selon le recrutement, de couvrir l'éventail des syndromes cliniques. Quelques experts estiment qu'il existe volontiers une sensibilité commune de certains groupes morbides à l'égard d'une même drogue : anxiété et agitation ; certains états schizophréniques et épilepsie par exemple. Les états d'agitation sont volontiers considérés comme un test d'activité symptomatique : la psychose causale (débilité, épilepsie, confusion mentale, état maniaque) donnant lieu à une étude ultérieure indépendante et prolongée. On sépare de même les psychoses du vieillard où la tolérance intervient de façon prépondérante et les affections de l'enfant pour lesquelles les résultats sont très inconstants.

B. — POSOLOGIE ET TOXICITE.

Nous avons déjà dit combien il était dangereux de vouloir déduire la dose toxique chez l'homme des études de toxicité animale. Ceci impose une recherche prudente et tâtonnante des

doses à partir desquelles la tolérance est mauvaise, sans bien entendu rechercher volontairement les manifestations d'intoxication. Encore faut-il faire la part des signes d'intolérance proprement dits, des signes d'intoxication, des signes secondaires enfin, souvent spectaculaires mais de signification utile.

Il est bien connu, d'autre part, combien la susceptibilité individuelle varie non seulement du sujet sain à l'individu malade, mais encore d'un malade à l'autre. Ces différences représentent un obstacle notable dans les études systématiques, à paramètres posologiques rigides, en entraînant des conclusions erronées à partir de sujets paraissant cependant représenter un groupe homogène. Il faut donc reconnaître que c'est aux accidents — en particulier aux suicides — qu'appartiendra le triste privilège de pouvoir fixer la dose réellement toxique d'un produit. A moins que — comme cela a été proposé — on ne réenvisage d'admettre le volontariat de sujets ayant une dette à l'égard de la Société (condamnés de Droit Commun à lourde peine).

Il est évident enfin que la toxicité chronique ne pourra être établie au cours d'une expertise — dont, par définition, la durée est limitée. Les enseignements de l'expérimentation animale sont là d'un intérêt certain, les durées d'administration de quelques mois représentant une période de plusieurs années chez l'homme.

Ainsi les doses prudentes sont de règle, encore faut-il savoir les augmenter suffisamment pour ne pas rester en deça du seuil d'efficacité, pour ne pas risquer d'ignorer la production d'effets secondaires caractéristiques, pour être à même de reconnaître et de prévoir les surdosages lors des essais extensifs.

Le principe général de la « cure neuroleptique » mérite, à notre avis, d'être systématiquement appliqué. L'augmentation très progressive de la posologie permet une observation fine en fonction du dosage, le maintien en plateau de la dose maximale sert à juger de la tolérance et d'un effet cumulatif possible ; l'interruption assez rapide : de la réversibilité des effets neuroleptiques éventuels ; la cure d'entretien : de la discrimination entre les effets symptomatiques et les effets réducteurs du produit étudié.

La durée de traitement est, nécessairement à ce stade,

purement empirique, fonction de la tolérance du médicament et de l'évolution du tableau morbide sous son influence. Sans chercher à avoir une valeur statistique, le nombre de malades traités doit être suffisant, toujours supérieur à 30 pour émettre une première estimation.

C. — LES METHODES D'OBSERVATION CLINIQUE.

Elles doivent permettre d'apprécier s'il existe des modifications du comportement provoquées par la drogue, la nature et l'intensité de ces modifications et éventuellement leurs variables. Cette « évaluation des modifications du comportement humain sous l'influence des drogues psychotropes » a fait l'objet d'un important rapport de PICHOT [189] au Congrès de Bâle.

1. — Observation directe du comportement global.

L'observation directe et quotidienne du comportement global du sujet par des observations multiples, avec notation régulière des résultats, représente le type le plus simple de ces méthodes. Largement utilisée à propos de la plupart des phénothiazines, des butyrophénones et de nombreux autres psycholeptiques, on lui doit la découverte de l'action antipsychotique des premiers dérivés connus et la mise en évidence du syndrome neurologique des plus récents.

— *Ses résultats* sont notés de la façon suivante :

- +++ rémission complète
- ++ rémission incomplète
- + amélioration symptomatique
- 0 effets nuls ou douteux
- (—) aggravation

— *Ses avantages* sont multiples :

- Simplicité d'application dans un Service Hospitalier.
- Correspondance au mode de pensée habituel du psychiatre clinicien.

Efficacité, pratique ; la réadaptation représentant le critère habituel de rémission, conforme au type de malade auquel s'appliquent ces premiers essais.

— Elle attire cependant un certain nombre de *remarques* :

— Non pas tant le risque d'erreurs de jugement sur l'appréciation globale du comportement si le nombre d'expérimentation est suffisant pour se recouper.

— Mais *l'extrême disparité d'appréciation* des critères, d'un observateur à l'autre, d'un service à l'autre. Cette participation subjective, importante dans l'observation, risque d'entraîner des difficultés de cotation et pose le problème de l'équipe. Elle fait également intervenir le personnel infirmier qui, parfois, ne peut supporter son nouveau rôle.

— Elle rend également difficile une *synthèse valable* d'équipes différentes et éloignées géographiquement, ne communiquant que par les publications.

— *Le critère de rémission complète*, intimement lié avec la sortie du malade, néglige les facteurs d'adaptation externe de l'évolution de la post-cure qui peut quelquefois se solder par un échec à brève échéance. Cependant si cet élément d'étude extensive a toute son importance, celle-ci apparaît nettement moins grande dans les essais d'expertise où l'existence d'une activité thérapeutique objectivement constatée — fut-ce dans les conditions délimitées de vie hospitalière — garde toute sa valeur.

Le grand reproche que l'on peut faire à cette méthode d'observation directe par observateurs multiples reste donc son caractère global et sa subjectivité. Pour remédier à l'une, on a proposé des méthodes plus sélectives d'analyse qualitative et quantitative, pour compenser l'autre : l'utilisation de placebo.

2. — Méthodes d'analyse discriminative.

a) *Parmi les méthodes analytiques qualitatives* : la plus connue est celle proposée par FREYHAN.

Il ne s'agit plus d'évaluer globalement le comportement du sujet en traitement mais de relever des modifications électives, des symptômes cibles (*target-symptoms*) dont la combinaison permettra secondairement l'évaluation du comportement global.

Cette méthode serait d'un intérêt primordial si les cliniciens se mettaient d'accord sur la valeur des symptômes cibles et en établissaient un inventaire commun.

b) *Pour juger quantitativement* des modifications du comportement, on a établi des échelles d'appréciation (rating scales) du type de celle de WITTENBORN. Certes le nombre de conditions fixées pour qu'une telle échelle soit valable est important (WITTENBORN en cite 6, parmi lesquelles : « l'indépendance de tout préjugé théorique », ce qui mérite réflexion...). Mais les « rating scales » ont pour elles l'objectivité et la possibilité d'une exploitation statistique.

Il faut cependant reconnaître, une fois de plus, que très profitables à une étude extensive de la drogue, leur rigidité (source même de leurs qualités) et leur manque de sensibilité sont loin de les rendre utilisables dans le cadre de la première étude expérimentale qui se doit — en l'absence de tout préjugé théorique — d'explorer largement le spectre d'activité éventuelle du produit et de mettre en évidence des manifestations secondaires risquant de ne figurer ni parmi les « target-symptoms » ni parmi les « item » de l'échelle.

3. — Méthodes permettant d'objectiver les études cliniques.

Le principal obstacle de la plupart des méthodes est, d'évidence, l'importance de la participation subjective entrant dans l'expérience.

Déjà au Laboratoire, nous avons vu que l'expérimentation des psychotropes était rendue plus difficile, par rapport aux autres drogues, par la nécessité de l'observation du comportement de l'animal (et non plus seulement de mécanismes physiologiques et pharmacologiques), observation grevée par la personnalité de l'expérimentateur, l'enthousiasme de la recherche et l'espérance en un produit donné ou, au contraire, le désintérêt vis-à-vis d'une drogue déjà réputée peu active, les préjugés théoriques, etc...

En clinique, c'est non seulement l'expérimentateur mais aussi le sujet qui fournit un apport subjectif important. Comme le dit justement CHEYMOL [35] : « l'homme est à la fois le meilleur et le pire sujet d'expérience », tant par son intelligence qui le fait interférer avec les indications de l'expérimentation

tateur que par son indiscipline perturbant un protocole d'expérimentation bien mis au point, que par sa trop grande sensibilité faisant de lui un témoin partial. Le malade mental représente un terrain plus particulier encore : les effets du psychotrope interférant avec une multitude d'effets difficilement isolables et échappant à toute analyse quantitative (relations avec le médecin, le personnel, la famille, les autres malades).

L'attitude du malade à l'égard de la drogue y participant pour une grande part : espérance sans mesure ou bien plus souvent, sentiment d'agression subie.

Ces données ont conduit à préconiser l'utilisation de *placebos* par la *méthode du simple aveugle* (le malade ignorant s'il reçoit le produit actif ou le placebo) ou du *double aveugle* (le médecin chargé de l'observation ignore la qualité du produit administré).

Sans nous étendre sur ces méthodes (dont la technique est la même à quelque variante près : rythme et alternance du produit actif et du placebo, observation clinique pouvant revêtir l'un des types décrit plus haut mais de préférence utilisant les « rating scales »), il est nécessaire d'insister sur deux difficultés techniques pour la mise en œuvre de ces méthodes :

a) C'est d'abord « *l'effet placebo* », défini comme étant « la modification produite lors de l'administration d'une drogue et dépendant de facteurs autres que l'action pharmacologique propre à la drogue » [165], (effet dont les composants sont la personnalité du sujet, l'attitude du sujet vis-à-vis de la drogue, l'attitude du médecin et du personnel médical).

L'élimination de cet effet nécessite la composition de « groupes de contrôle » dont la constitution pose un nouveau problème, particulièrement difficile avec les malades mentaux, imposant l'utilisation d'échelles d'appréciations psychiatriques dont on a vu la rigidité.

b) Une seconde difficulté, d'apparence bien anodine, mais de réalité pratique aussi importante que rarement signalée : la nécessité d'avoir des *placebos valables* : c'est-à-dire un produit inactif, ayant le même aspect que le produit essayé (forme, poids, odeur, couleur, saveur), administré de la même façon et ayant si possible les mêmes effets secondaires (et ce, en dehors même des effets neuroleptiques évidemment).

Le rapide examen de ces méthodes élémentaires permet déjà une première conclusion :

— Les méthodes analytiques qualitatives et quantitatives, les méthodes utilisant les placebos paraissent à la fois bien complexes et surtout bien rigides pour être utilisées lors des essais d'orientation clinique conduisant à l'expertise et semblent devoir être plus volontiers réservées à l'étude extensive et exhaustive du produit.

— On peut, d'ores et déjà, prévoir que les effets neurologiques des neuroleptiques et leur puissante activité antipsychotique rendent inutilisables les méthodes du simple et du double aveugle.

D. — METHODES PARACLINIQUES.

Elles sont toujours mises en œuvre au cours d'une expérimentation clinique mais avec une fréquence et dans des buts très différents selon qu'il s'agit d'expertise ou d'étude extensive.

1° *Les contrôles biologiques* systématiques (numération globulaire, formule sanguine, dosage de l'urée sanguine, étude du culot urinaire, bilan des fonctions hépatiques, E.C.G., etc...) font partie de l'étude de la toxicité chronique et de la tolérance générale du produit.

Des examens plus fins, plus délicats, peuvent être mis en jeu pour l'étude ultérieure du devenir métabolique de la substance ou de la recherche d'un mécanisme d'action susceptible de donner lieu à des hypothèses pathogéniques.

2° *L'E.E.G.*, plus qu'un contrôle grossier des effets primaires des drogues étudiées tient une place importante dans l'analyse complète du mécanisme d'activité des psychotropes. On a décrit à son propos quatre éventualités évolutives sous l'effet du traitement :

a) amélioration du tracé avec amélioration du comportement ;

b) aggravation du tracé avec aggravation du comportement ;

c) amélioration du tracé et comportement stable ;

d) aggravation du tracé avec amélioration du comportement.

Ceci suppose bien entendu que le tracé était modifié au départ par l'administration de la drogue, ce qui n'est pas toujours le cas.

3° *La Psychométrie* complète les observations cliniques, sans apporter d'éléments décisifs quant à l'activité et le groupe de la drogue et de plus comporte un certain nombre de problèmes techniques (nécessité de répétition des tests, anxiété au test).

De toute façon, une telle étude implique la distinction entre les modifications du tableau morbide, dues à l'effet thérapeutique de la drogue et les modifications du psychisme propres au produit..

4° *Des examens divers*, à visée psychophysiologique, connaissent une fortune différente selon les auteurs :

— Etude de l'initiative motrice [3] à l'aide de l'Ergographe de Mosso ou du PIEZOGRAMME.

— Etude du réflexe monosynoptique, avec ou sans étude concomitante de l'E.E.G. (PAILLARD, BERT et coll.) [178].

— Enregistrement cinématographique à grande vitesse du ballant de la main et étude électromyographique de l'étirement musculaire ont été utilisés par DELAY et DENIKER pour préciser le caractère de la modification de tonus sous l'effet des phénothiazines.

Leur étude approfondie fait partie de l'étude exhaustive du produit.

E. — EFFETS OBSERVES.

Les effets observés peuvent être de plusieurs ordres. On peut distinguer :

- I - Effets psychiques propres à la drogue.
- II - Effets neurologiques.
- III - Effets secondaires végétatifs.
- IV - Effets thérapeutiques proprement dits.

1. — Effets psychiques propres à la drogue.

On décrit habituellement sous ce nom la séméiologie observée sous l'effet du traitement, indépendamment du tableau pathologique antérieur. Ils sont évidemment variables en caractère et en intensité d'une drogue à l'autre. Bien que l'asthénie et l'indifférence aient été remarquées dès l'utilisation de la chlorpromazine la plupart ont été décrits à propos des autres phénothiazines et, en particulier, des phénothiazines pipérazinées :

a) *Syndrome d'indifférence* : allant de l'indifférence avec sentiment d'ennui, lenteur d'idéation, jusqu'à la sidération émotionnelle avec prostration et mutisme. Retrouvé avec la plupart des phénothiazines, il est particulièrement net avec la thiopropérazine [21, 22, 49].

b) *Les réactions anxieuses* sont intimement liées, pour la plupart du temps, aux paroxysmes hyperkinétiques qu'elles annoncent (thiopropérazine) mais peuvent également se réduire à des manifestations isolées, plus ou moins mineures.

c) *Les variations de l'état thymique* peuvent être soit :

— Des *réactions dépressives* : morosité et dégoût allant rarement jusqu'à l'état mélancolique. Elles sont retrouvées surtout avec la Thiopropérazine et l'Halopéridol.

— Des *réactions euphoriques*, succédant à l'interruption du traitement (Thiopropérazine) mais qui peuvent exister durant toute la durée de celui-ci, de façon modérée (Hydroxyzine, Bénétyzine, C.M.P.).

d) *Les malaises d'impatience* [18, 22], caractérisés par une gêne indéfinissable et généralisée qui n'est soulagée que par le mouvement (Thiopropérazine et surtout Halopéridol).

e) *Un état de suggestibilité* particulier a été décrit à propos de la Prochlorpérazine [15, 18], accompagnant les manifestations critiques réunies sous le nom de crises hystériformes.

f) *Les modifications hypniques* trouvent aussi bien leur place ici qu'avec la description des manifestations végétatives. On a décrit :

-- Une simple facilitation du sommeil (Hydroxyzine, Méprobamate, Thioridazine).

— Une somnolence du type neuroleptique, c'est-à-dire sommeil d'apparence physiologique rapidement réversible par les stimuli banaux (particulièrement nette avec la Lévomépromazine, caractéristique de la Chlorpromazine mais aussi retrouvée avec la Thiopropérazine).

g) Insomnie enfin, contrastant avec la somnolence diurne (Thiopropérazine, Halopéridol).

A propos de ces manifestations psychiques groupées — répétons-le — de façon différente suivant les drogues, on peut faire un certain nombre de remarques :

— L'absence du syndrome d'indifférence (défini dans un premier temps par DELAY comme le syndrome psychique des neuroleptiques avec indifférence affective, retard de réponse aux stimulations extérieures, neutralité affective et émotionnelle, diminution des préoccupations et de l'initiative sans altération de la conscience vigile ni des facultés intellectuelles), caractéristique de la chlorpromazine signifie-t-elle que le produit étudié ait de plus fortes chances d'être inactif ? L'expérience a montré, à propos de la prochlorpérazine et de la thiopropérazine qu'il peut s'agir de la conjonction d'effets sédatifs et d'effets stimulants.

Ces modifications psychiques sont intimement liées au syndrome neurologique, selon une chronologie assez particulière, nous allons le voir.

II. — Effets secondaires neurologiques.

Ils sont au centre de l'observation clinique, par les problèmes théoriques qu'ils posent et leurs conséquences pratiques. Décrits par STECK [214], LE GUILLANT et coll. [142, 143] et surtout par Jean DELAY et son école [57, 58, 59, 60, 61, 64, 65, 70, 78, 173], à propos des différentes phénothiazines, retrouvés avec l'Halopéridol, ils témoignent de modifications de la psychomotricité et du tonus. On peut ainsi rencontrer, isolés ou associés :

1° *L'Akinésie* : avec rareté et lenteur des mouvements
amimie et ptosis palpébral
perte des syncinésies naturelles

— pouvant aller jusqu'à l'aspect « pétrifié » (sans altération de la conscience vigile ni des facultés intellectuelles) ;

— discrète avec la Chlorpromazine, particulièrement nette avec la Thiopropérazine et l'Halopéridol, jamais retrouvée avec les tranquillisants.

2° *L'Hypertonie* : apparue précocement au niveau de la face :

— s'objective par un premier signe clinique manifeste : l'exagération du réflexe d'étirement du biceps ;

— puis peut se généraliser rapidement, le plus souvent avec une prédominance latéralisée.

3° *L'Hyperkinésie et la Dyskinésie* : peuvent être paroxysmiques ou durables.

a) *Paroxystiques* : *Tremblements* d'allure physiologique semblables à ceux provoqués par l'émotion ou le froid « frissonnements » ;

— classiques (Résérpine) ;

— de grande amplitude et de rythme lent, de type Parkinsonien (Chlorpromazine).

— *Myoclonies* (s'accompagnant ou non de modification de l'E. E. G.).

— *Secousses musculaires*, irrégulières, asynchrones (rencontrées avec Résérpine, les phénothiazines pipérazinées, l'Halopéridol).

— *Sursauts* : brusques secousses en extension du corps (Résérpine).

— *Dyskinésies* localisées, souvent de façon élective dans la :

— Zone oculaire (crises oculogyres), (fixité du regard, blépharospasmes).

— Sphère buccale (trimus, protraction linguale, dyskinésies linguales).

— Région cervicale (torticolis, rétrocolis spasmodique).

— Région rachidienne (opisthotonos), plus volontiers le fait de Prochlorpérazine et Thiopropérazine.

— *Bradykinésies* : mouvements lents de grande amplitude, rappelant la chorée salutante, ont été décrits en particulier avec la Réserpine et la Prochlorpérazine.

— *Crises hystériformes*, entraînant dans le déroulement d'un accès paroxystique un certain nombre de phénomènes que nous venons de décrire. Remarquables par leur sensibilité à la suggestion, elles ont été signalées exceptionnellement avec la Réserpine, la Chlorpromazine et décrites à propos de la Prochlorpérazine.

b) *Durables, semi-permanents* :

— *Akathisie* : impossibilité de rester assis.

— *Tasikinésie* : tendance au mouvement (Réserpine, Phénothiazines pipérazinées Butyrophénones).

— *Impatiences* : parfois localisées aux extrémités, le plus souvent généralisées et que, seul, soulage l'accomplissement du mouvement.

Ces différents phénomènes — nous l'avons dit -- se produisent de façon différente dans leur forme, leur intensité, leur association, leur chronologie, suivant les composés étudiés, la forme de posologie, la sensibilité particulière du malade.

Le produit qui, actuellement, les réalise le plus volontiers et au complet, est la THIOPROPÉRAZINE et DELAY et coll. en donnent le déroulement suivant :

— Dans les 48 premières heures : akinésie sans hypertonie, donnant un *syndrome akinétique*.

— Durant cette même période peuvent se produire des manifestations hyperkinétiques paroxystiques formant un *syndrome hyperkinétique*.

— Puis l'hypertonie s'installe et, s'associant à l'akinésie, donne un *syndrome akinéto-hypertonique*, évoquant un parkinsonisme.

— Durant cette deuxième période, l'installation d'hyperkinésies durables à type d'akathisie-tasikinésie réalise le syndrome *hyperkinéto-hypertonique*.

LA CHLORPROMAZINE :

— Donne essentiellement un *syndrome akinétique* et, plus rarement, un *syndrome akinéto-hypertonique* qui lui succède.

LA RÉSERPINE :

— Provoque volontiers un *syndrome hyperkinéto-hypertonique* avec intrication de signes parkinsoniens et de *tasikinésie* particulièrement fréquente.

LA LÉVOMÉPROMAZINE :

— Donne tardivement, après plusieurs mois de traitement, un *syndrome akinéto-hypertonique*, bilatéral (1 cas de *dyskinésie paroxystique* a été signalé) SUBRA [215].

LA THIORIDAZINE :

— Donne également tardivement et rarement (2 cas signalés par DELAY) [73], un *syndrome akinéto-hypertonique*.

L'HALOPÉRIDOL :

— Reproduit avec une fréquence et une intensité particulières les effets du type Thiopropérazine-Prochlorpérazine. La *tasikinésie-akathisie* y est particulièrement remarquable.

A l'inverse, on n'a pratiquement jamais retrouvé de signes neurologiques au cours des traitements par tranquillisants (Méprobamate, Hydroxyzine, Azacyclonol, Phénaglycodol et même le Chlorprothixen, qui est celui semblant, cependant, se rapprocher le plus des neuroleptiques).

Tous ces phénomènes sont intriqués avec les effets psychiques propres au médicament suivant un parallélisme assez remarquable :

- syndrome akinétique - syndrome d'indifférence ;
- syndrome excito-moteur (paroxystique) - suggestibilité, anxiété ;
- syndrome akinéto-hypertonique - tendances dépressives ;
- syndrome hyperkinéto-hypertonique - impatience, turbulence, insomnie.

Les effets neurologiques des neuroleptiques donnent lieu à un certain nombre de réflexions qui ont fait l'objet d'une synthèse récente de DELAY et DENIKER [58].

Réflexions théoriques :

Le parallélisme entre le syndrome neuroleptique et la sémiologie encéphalitique fait l'objet d'une étude minutieuse et prolongée. On peut dire que toutes les manifestations réversibles de ce syndrome ont déjà été classiquement décrites dans le cadre de l'encéphalite de V. ECONOMO et de ses séquelles. Cette constatation a pour conséquence de permettre, dans une certaine mesure, d'inférer de la localisation de l'action médicamenteuse des produits donnant de tels signes.

Effectivement, la Chlorpromazine « marquée » se répartira au niveau de l'encéphale, après administration répétée, au niveau de la région hypothalamique, et l'on sait que les centres mésodiencephaliques représentent la localisation élective des lésions de l'encéphalite de VON ECONOMO.

Réflexions pratiques :

Existe-t-il une relation entre le syndrome neuroleptique et les effets psycho-thérapeutiques ?

Deux données sont démontrées par l'expérimentation des drogues :

a) Plus un psycholeptique non hypnotique est actif, plus les effets secondaires neurologiques sont importants (démontré par la discrétion des effets de la Promazine, Méthopromazine ou de la Thioridazine utilisées pour les cures d'entretien, tandis que la Thiopropérazine ou l'Halopéridol sont à la fois les plus actifs et les plus neuroleptisants).

b) A un type donné d'effets secondaires prédominants, correspond une activité particulière sur des syndromes psychiatriques donnés : à des effets akinéto-hypertoniques prédominants (Chlorpromazine) correspondent des effets sédatifs prédominants, et à des effets hyperkinéto-hypertoniques prédominants (Thiopropérazine et Halopéridol) correspondent des effets désinhibiteurs prédominants.

Reste le problème de savoir si ces effets sont nécessaires

à l'efficacité thérapeutique, autrement dit s'il est souhaitable de les éviter par des doses plus faibles ou de tenter de les corriger ?

En ce qui concerne l'expérimentation clinique — qu'elle soit expertise de départ ou étude exhaustive (autrement dit, avant la codification thérapeutique définitive du produit) — il nous paraît indispensable de tenter de produire ces effets car, *compte tenu du fait qu'ils sont réversibles*, ils fournissent des données irremplaçables :

- quant à la dose utile ;
- quant à la *nature du produit étudié*.

III. — Les effets secondaires végétatifs.

Nous ne parlerons pas des phénomènes en relation avec un problème général de *tolérance* (T.A., signes digestifs, cutanés, sanguins).

Un certain nombre d'effets secondaires sont en partie liés aux effets neurologiques et présentent le même caractère de parallélisme avec des troubles post-encéphaliques (sialorrhée, hypercrinie sébacée, obésité, etc...). Ils ont donc la même valeur qu'eux dans l'interprétation de la valeur du produit.

IV. — Les effets thérapeutiques.

Certes la recherche d'effets thérapeutiques est la raison d'être de l'étude d'un produit mais leur existence, même s'ils sont très marqués, n'en est pas pour autant suffisante, leur valeur étant sous la dépendance formelle de la toxicité. Si spectaculairement actif soit-il, un produit dont l'écart entre la DL 50 et la DE 50 est minime ne peut être retenu malgré la tentation.

Les différences de conception nosographique entre la France et certains pays étrangers, les Etats-Unis en particulier, rendent difficile l'interprétation des résultats publiés par les chercheurs de ces pays.

Ces études extensives demandent des résultats statistiques importants et il faut souligner à ce sujet la tendance trop répandue d'établir des pourcentages trompeurs à partir de petits nombres de cas.

L'expertise, d'une façon générale, doit reconnaître l'activité et l'originalité d'un produit et — dans la perspective qui nous intéresse — doit conduire à l'identification différentielle du psycholeptique proposé.

¹ L'analyse des effets thérapeutiques doit mettre en évidence :

- l'activité ;
- le spectre éventuel de cette activité.

Ainsi les états traités n'auront pas tout à fait la même valeur.

1° LES PSYCHOSES AIGUES.

a) *Les états d'agitation psychotique.*

Qu'il s'agisse de manifestation extérieure d'une psychose aiguë ou d'aggravation symptomatique d'une psychose chronique, les états d'agitation psychotique représentent la première et la plus classique indication des psycholeptiques.

Il faut cependant noter que l'on demande alors à la chimiothérapie une action sédatrice non seulement puissante mais surtout *rapide*. Cette exigence peut conduire à l'abandon dans l'intérêt du malade de produits actifs mais à cinétique plus longue, nécessitant des posologies progressives et prolongées. Inversement, l'activité spectaculairement rapide d'une drogue sur l'agitation psychomotrice n'implique pas nécessairement qu'il s'agisse d'un psycholeptique possédant une activité réductrice des psychoses (tels le Viadril ou le S C T Z).

On sait l'activité dans ces indications des principales phénothiazines, de la réserpine, de l'halopéridol. Par contre, d'une manière générale, les tranquillisants sont peu ou pas actifs ou demandent des doses très importantes.

b) *Les états d'excitation maniaque.*

Ces états constituent, pour Jean DELAY, un véritable test pharmacodynamique de l'action réductrice des psychoses des neuroleptiques [56] :

- les phénothiazines sont pratiquement toutes actives ;
- la réserpine aussi ;
- l'halopéridol de façon remarquable [74, 75, 76] ;
- le chlorprothixen aurait quelques résultats à son actif ;

— le méprobamate entraînerait une sédation motrice sans sédation psychique.

c) *La confusion mentale.*

Elle présente également une bonne indication discriminative. Les sédatifs classiques, en effet, par leur effet hypnotique, aggravent en général l'élément confusionnel.

REVOL [197], à propos de la chlorpromazine, remarque que classiquement les syndromes confusionnels (en dehors de la confusion mentale pure) représentent la voie finale commune des agressions exogènes de l'encéphale et sollicitent un traitement étiologique. On peut alors se demander quelle est la part, dans l'activité de la drogue, de l'activité à l'égard du stress infectieux et traumatique et de l'activité psychotrope proprement dite.

Il est à noter cependant que la Thiopropérazine, beaucoup moins ganglioplégique que la Chlorpromazine est, pour le groupe Lyonnais [29], très active sur la confusion mentale. L'Azacyclonol serait actif [123].

d) *Les bouffées délirantes.*

« Schizophrénie aiguë » des Allemands, « bouffées délirantes des dégénérés » de MAGNAN, « expérience délirante primaire » de JASPERS sont habituellement sensibles aux Neuroleptiques qu'ils soient sédatifs (Lévomépromazine [210, 215], Thioridazine [73]), ou à composante excito-motrice (Thiopropérazine [159], Halopéridol [75]).

e) *Les états dépressifs.*

Sont loin de représenter une des meilleures indications des psycholeptiques :

— La plupart des phénothiazines n'entraînent que peu de modifications.

— La Lévomépromazine posséderait une certaine activité « anxiolytique » (DESCHAMPS [89], GAYRAL [110], DIVRY [92]) qui lui conférerait une action partielle vis-à-vis des syndromes à forte participation anxieuse.

— Le C.M.P. agirait également sur cette composante.

— Le Chlorprothixen serait très actif [19, 122].

2° LES PSYCHOSES CHRONIQUES.

a) *Les schizophrénies à forme hébéphrénique, catatonique ou paranoïde.*

Elles sont influencées de façon différente selon la forme de la maladie et le produit utilisé. D'une façon générale, il semble que :

— les formes délirantes ou paranoïdes soient plus sensibles :

— à la Chlorpromazine et aux phénothiazines de ce type (thioridazine) [73] ;

— mais la prochlorpérazine serait pourtant très active pour le groupe Lyonnais [29].

— les formes hébéphrénocatatoniques réagissent mieux :

— à la Réserpine ;

— aux Phénothiazines pipérazinées [27, 29, 65, 68, 159].

— L'Halopéridol se montre décevant, n'agissant que sur l'élément hallucinatoire éventuel [74].

— Le Chlorprothixen aurait des résultats « modestes » [84].

— L'Hydroxyzine agirait sur les « schizophrènes à forme schizoïdique » pour Fouks [103].

b) *Les P H C et les délires chroniques d'interprétation.*

— La Réserpine, la Chlorpromazine, les phénothiazines pipérazinées auraient une certaine activité à l'égard des phénomènes hallucinatoires.

— La Lévomépromazine agirait en deux temps : sédation des troubles thymiques d'abord, puis : sédation de l'activité hallucinatoire [215].

— L'Halopéridol s'y montre souvent remarquable [75].

— L'Azacyclonol compterait quelques succès [114, 212].

3° LES ÉTATS DIVERS.

Souvent mentionnés, ils forment un groupe hétérogène de valeur sélective douteuse. Parmi eux, sont généralement rangés :

a) *Les troubles caractériels des épileptiques* qui sont influencés par :

- chlorpromazine, lévomépromazine ;
- chlorprothixen [19], le phénaglycodol qui agiraient à la fois sur les crises et les troubles psychiques.

b) *Les troubles du comportement des démences séniles* qui réagiraient à

- de petites doses de Réserpine, Lévomépromazine et Thipropérazine.

c) *Les agitations alcooliques.*

d) *Les enfants et les débiles*, terrain sensible et décevant :

- la Réserpine peut provoquer des aggravations (BELEY, LEYRIE) [9].

4° LES ÉTATS NÉVROTQUES.

Ils représentent des indications peu propices à l'appréciation d'une action psychotrope. Les cures sont la plupart du temps ambulatoires, les étiquettes plus mal précisées, les résultats infiniment plus difficiles à apprécier objectivement.

La plupart des drogues proposées n'agissent que sur la composante anxieuse et sont inefficaces sur la phase étalement de la maladie.

Quant à l'effet de « préparation à la psychothérapie » [120, 206], il est bien difficile à juger et à exploiter de façon scientifique valable.

— Le Chlorprothixen et la C.M.P. auraient une petite action sur le comportement anxieux.

5° LES INDICATIONS EN MÉDECINE PSYCHOSOMATIQUE.

Importance du rôle joué par l'émotion dans la genèse des dérèglements fonctionnels d'une part, réciprocity des réactions entre troubles fonctionnels et lésions organiques d'autre part, sont deux des éléments fondamentaux sous-tendant la doctrine psycho-somatique sur lesquels a insisté J. DELAY. Cette origine émotionnelle, biologiquement traumatisante, est aussi bien l'*émotion-choc* (colère, peur, orages affectifs) que la simple

tension émotionnelle, entretenue par les efforts d'adaptation aux situations et les complexes affectifs subconscients [50].

Sans entrer dans la discussion des limites exactes de la médecine psycho-somatique, on peut avec PICHOT considérer, qu'en pratique, sont réunies, sous ce terme, les « affections à symptomatologie somatique, dont la cause essentielle est émotionnelle, mais dont les manifestations n'ont pas le sens d'une défense contre l'angoisse ».

On sait combien sont nombreux les aspects cliniques de cette pathologie psycho-somatique et, par suite, les indications susceptibles d'être affectées aux drogues « tranquillisantes ».

— Affections digestives (spasmes œsophagiens, ulcères gastro-duodénaux, vomissements incoercibles, colites et rectocolites).

— Affections circulatoires (hypertension artérielle, syndromes angineux, glaucomes).

— Affections respiratoires (asthme).

— Affections endocriniennes (maladie de Basedow, aménorrhées, impuissance, diabète).

De fait, la plupart des tranquillisants auxquels il faut joindre certains neuroleptiques (Thioridazine [182], Alimémazine [183], Lévomépromazine) se sont révélé actifs.

Des indications plus particulières ont été signalées par certains auteurs :

— dans la sphère digestive : le Méprobamate [108], l'Hydroxyzine [39] ;

— dans la sphère circulatoire : l'Hydroxyzine [188, 206] ;

— dans la sphère respiratoire : le Méprobamate [108], l'Hydroxyzine [39], le C.M.P. [128] ;

— dans la sphère endocrinienne : le Méprobamate [40, 176] ;

— dans la sphère gynécologique et en obstétrique : l'Hydroxyzine [118], la Méphénésine [88], le Phénaglycodol [205].

En définitive, les affections psycho-somatiques réagissent mieux aux tranquillisants qu'aux neuroleptiques, alors que pour les états psychotiques on observe l'inverse. La valeur discriminative de l'activité thérapeutique semble se limiter à cette opposition grossière.

F. — DISCUSSION.

A propos des données expérimentales et cliniques.

I. — La découverte des propriétés psycholeptiques de la Chlorpromazine fut le point de départ d'un important courant de recherches chimiques, pharmacologiques et cliniques.

Si les premières années virent chacune de ces disciplines se consacrer à l'accumulation d'un nombre considérable de documents, il apparut bien vite qu'un effort de synthèse devait être tenté et, en particulier, qu'une classification devait être établie. La plus universellement adoptée est celle de Jean DELAY.

Durant les années qui suivirent, l'apparition incessante de nouveaux psycholeptiques chimiquement originaux a correspondu la mise au point de multiples techniques visant toutes : soit à une observation plus objective, plus fine, plus quantitative des modes de comportement induit, soit à la mise en évidence de caractères spécifiques d'ordre pharmacologique ou neurophysiologique.

Ces tests représentent un apport de valeur très inégale, lors de la promotion d'une drogue à la qualité de médicament, promotion que l'on peut schématiser en 3 stades :

- 1° Expérimentation clinique initiale.
- 2° Essais extensifs.
- 3° Etude exhaustive.

Chacun de ces stades ayant ses impératifs propres et ses techniques particulières.

II. — Au terme de la tentative d'étude critique des données expérimentales et cliniques et de leur apport respectif, que nous venons de faire, il nous semble nécessaire d'essayer une synthèse théorique et pratique.

1° Le premier fait qui nous paraît se dégager est le caractère complémentaire d'un certain nombre des techniques qui se proposent d'observer les modifications du comportement, animal ou humain, modifications représentant la base fondamentale de toute caractérisation ou classification psychopharmacologique.

a) Ainsi, *au Laboratoire*, l'observation globale de l'animal laissé en liberté apporte les données qualitatives fondamentales (indifférence ou sommeil ; phénomènes cataleptiques ou ataxie). Elle trouve son complément dans l'utilisation des animaux artificiellement agités (du type de la souris IDPN par exemple), qui, outre la mise en évidence d'une activité plus spécifique et plus sensible, fournit objectivation graphique et possibilité de mesure quantitative.

b) De même, *en clinique*, l'observation directe du comportement global permet de reconnaître :

— Soit l'activité sur l'agitation psychotique et un certain nombre de psychoses majeures (état maniaque, psychoses hallucinatoires, états schizophréniques, confusion mentale).

— Soit l'activité sur un ensemble de troubles dont les dénominateurs communs pourraient être l'anxiété (dans l'agitation des névrotiques ou les manifestations psycho-somatiques) et les troubles caractériels (dans l'agitation des arriérés ou des épileptiques).

— A chacune de ces deux formes d'activité semble correspondre plus spécialement une méthode complémentaire d'évaluation objective : rating scales pour la première ; double-blind pour la seconde.

2° Une deuxième constatation est la corrélation de fait (si la réalité du mécanisme prête encore à discussion) entre un certain nombre d'effets expérimentaux et d'effets cliniques qui, de surcroît, n'existent que peu souvent les uns sans les autres. Un produit qui :

— *Au laboratoire*, fait montre d'effets catatonisants, d'un effet sédatif sur la souris IDPN, avec normalisation de la marche, d'activité antiémétique.

— *En clinique*, détermine très habituellement l'apparition d'effets secondaires neurologiques psycho-moteurs et possède une activité réductrice des psychoses.

Dès 1957, J. DELAY [56] avait mis en lumière cet ensemble d'effets qu'il considérait déjà comme de véritables critères d'activité définissant un sous-groupe déterminé de psycholeptiques. La réalité de l'existence de cette famille des « neuroleptiques », évoquée à propos de la Chlorpromazine et de la

Résérpine, avait été étayée par l'étude ultérieure des phénothiazines pipérazinées. Il vient de recevoir une nouvelle confirmation par la découverte plus récente des psycholeptiques non hypnotiques, de nature chimique originale, non résérpinique, non phénothiazinique, répondant bien aux critères neuroleptiques : les butyrophénones.

3° Quant aux autres psycholeptiques non hypnotiques, ils ne semblent avoir en commun que le caractère (*négatif*) de n'être pas neuroleptiques. Ils nécessitent tous l'utilisation de techniques plus fines et plus complexes, tant au laboratoire (réaction de conditionnement) qu'en clinique (double-blind), et les résultats obtenus à leur sujet avec les tests élémentaires se montrent très dispersés et peu systématisables.

Il nous semble cependant que 2 tests pourraient, dans l'avenir, apporter peut-être des critères positifs d'action tranquillisante :

— La sédation de l'agressivité du rat après électro-choc.

— L'activité élective sur la réaction émotionnelle, dissociée de la réaction motrice de fuite, dans certains types d'épreuves conditionnées.

III. — En définitive, nous proposons de retenir comme essentiels pour l'étude discriminative des neuroleptiques et des tranquillisants, les tests suivants :

— *Au Laboratoire :*

- l'observation globale de l'animal laissé en liberté ;
- l'observation de l'animal artificiellement agité (souris IDPN) ;
- l'activité antiémétique ;
- l'activité anticonvulsivante.

— *En Clinique :*

- la recherche systématique d'effets neurologiques psycho-moteurs ;
- la recherche de l'activité thérapeutique vis-à-vis d'états psychotiques caractérisés.

IV. — Les perspectives dégagées dans ce travail espèrent contribuer dans l'avenir, à une meilleure technique de recherche

clinique et à un renforcement de la distinction entre neuroleptiques et tranquillisants :

1° Meilleure technique de recherche clinique en conduisant à tester une nouvelle drogue psycholeptique à travers une hypothèse précisée : la recherche de caractères neuroleptiques. La première étape de l'étude d'un nouveau dérivé apparaît ainsi comme le premier dialogue entre le clinicien et le pharmacologue, par le pont des techniques fondamentales que nous avons trouvé réunies dans les tests proposés.

Dès lors, les stades se dessinent d'eux-mêmes en fonction des premiers résultats obtenus :

— Il s'agit d'un *neuroleptique* et l'expertise proprement dite se réalise, l'étude se complétant de données pharmacologiques pures (effets pharmacodynamiques généraux).

— Il s'agit d'un *psycholeptique* non hypnotique, non neuroleptique, le dialogue reprend entre le clinicien et le pharmacologue à l'aide de techniques plus fines (réactions de conditionnement et placebos). Il est évident que celles-ci peuvent être utilisées d'emblée si l'orientation du produit au Laboratoire élimine toute possibilité d'activité neuroleptique.

— De toute façon, l'un et l'autre entreront dans la phase des essais extensifs où commencera l'analyse statistique et la recherche d'indications électives. Celles-ci entraîneront à leur tour, de nouvelles recherches pharmacologiques. Ainsi naîtra le colloque de recherches visant à la compréhension de la drogue en faisant appel à la psychophysiologie comme à l'endocrinologie ; à la neurophysiologie comme à la physiopathologie ; à la psychopharmacobiologie, en particulier à l'étude des activités éventuelles du produit après administration de psychodysleptiques, conduisant peut-être à formuler une nouvelle hypothèse en faveur d'une pathogénie biochimique des psychoses.

2° La discrimination plus affirmée entre neuroleptiques et tranquillisants, outre ses incidences sur la technique des essais psychopharmacologiques que nous venons d'évoquer, nous semble également avoir d'heureux retentissements sur la diffusion thérapeutique de ces drogues. En schématisant à outrance, on peut penser que :

— Les *Neuroleptiques* devraient apparaître comme des médicaments puissants, aux effets secondaires souvent spectaculaires, délicats à manier dans leur posologie et leurs indications, destinés au traitement des psychoses par les soins de spécialistes avertis. Leur inscription au tableau A pourrait éventuellement être souhaitable afin d'attirer l'attention de l'omnipraticien sur leurs conditions d'emploi.

— Les *Tranquillisants* au contraire, pourraient être considérés comme des médicaments faciles à manier par l'omnipraticien comme par le spécialiste, largement utilisables en traitements ambulatoires sans surveillance médicale très rigoureuse, thérapeutique chimique d'appoint ou de choix des perturbations caractérielles et de l'anxiété sous toutes ses formes, en particulier du vaste spectre des indications psychosomatiques. Leur inscription au tableau C permettrait d'éviter leur usage inconsidéré et sans contrôle par les malades.

V. — Pour contrôler la valeur discriminative des tests que nous avons retenus, nous avons fait appel à l'expérimentation de 2 produits originaux qui nous avaient été personnellement confiés. C'est cette expérimentation que nous rapporterons maintenant.

L'HALOANISONE (1)

L'Haloanisone est une nouvelle substance de synthèse, obtenue dans le courant de l'année 1958, dans les Laboratoires de recherches du Docteur C. JANSSEN à Beerse et qui s'est révélée être douée d'activité psychotrope et psycholeptique.

Elle nous fut confiée par le Fabricant Français (2) dans le courant de la même année. Nos essais ont été faits à la Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale de la Faculté de Médecine de Paris (Professeur Jean DELAY), en clinique au Service des Hommes (Dr P. DENIKER) et au Laboratoire de Biologie (Dr Jean THUILLIER).

A. — EXPERIMENTATION ANIMALE.

Après une rapide révision des données chimiques et pharmacologiques (indiquées par le fabricant), dans l'esprit que nous venons de définir dans la première partie de ce travail :

— Nous rendons compte de notre expérimentation personnelle avant de tirer les conclusions pratiques de cette étude.

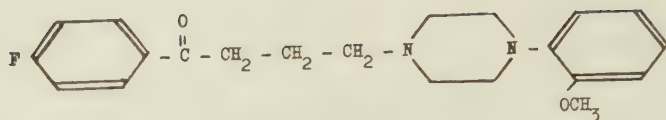
I. — Analyse des données pharmacologiques générales fournies par le fabricant.

1. — Données chimiques.

L'Haloanisone est le 4'fluoro-4 [4'(2 méthoxyphényl) pipérazine] butyrophénone de formule développée :

(1) 2028 M.D.

(2) Les Laboratoires DELALANDE que nous tenons à remercier ici, en la personne du Docteur MARTIN.



Cette formule attire quelques remarques :

— Butyrophénone basique, elle ne diffère du R 1625 (Halo-péridol) (mis au point par la même équipe de chercheurs) que par la chaîne greffée sur le noyau terminal (cf. Fig. 1), p. 82.

— La similitude générale de sa formule avec certains dérivés phénothiazinés, à chaîne propylique (cf. Fig. 2), surtout si ceux-ci sont substitués au niveau du N terminal par des chaînes pipérazinées (Z₃-Z₄).

2. — Données pharmacologiques.

Le produit, étudié aux Laboratoires de Beerse (rapporté dans l'article de DEBERDT) en Belgique [45], a été expérimenté en France par le Laboratoire fabricant.

a) Toxicité.

— *Toxicité aiguë* : la DL 50, par voie I.P., chez la souris, est de 82,5 mg/kg, ce qui le montre près de 2 fois moins toxique que l'Halo-péridol par la même voie (45 mg/kg).

Mais par contre, 1,5 fois plus toxique que le 7843 R P (129 mg/kg) et près de 10 fois plus que le Méprobamate (600-800 mg.) injectés par la même voie (cf. Tableau n° 1).

— *Toxicité chronique* : Des animaux recevant 5 mg/kg par voie I.P., par jour, n'ont pas présenté de lésions cliniques ou anatomo-pathologiques au bout de 10 jours.

Il en fut de même pour ceux recevant 25 mg/kg per os, pendant 20 jours.

b) PROPRIÉTÉS GÉNÉRALES.

— *Action vis-à-vis de l'Adrénaline* : L'action protectrice a été étudiée vis-à-vis de l'hypertension provoquée par l'injection I.V. d'Adrénaline. L'Haloanison se montre un puissant inhibiteur de l'action périphérique de l'Adrénaline, étant

beaucoup plus actif que la Chlorpromazine. Ceci la rapproche de certains dérivés : Thioridazine, Chlorprothixen, Hydroxyzine, alors que Halopéridol, Réserpine, Méprobamate, Phéna-glycodol, etc..., sont sans action.

— *Action sur les centres vaso-moteurs et la T.A.* : Chez le chien anesthésié au Chloralose, les doses inférieures à 1 mg/kg I.V., ne donnent aucune modification tensionnelle, celles $\geq$ 1 mg/kg. entraînent une chute tensionnelle toujours fugace, sans hypertension compensatrice notable.

II. — Les effets sur le comportement animal.

1. — Les précédents expérimentateurs.

Ont étudié l'action du produit chez différents animaux :

a) *Chez le chien* (non conditionné, libre de ses mouvements)

— Les effets sédatifs apparaissent à partir de 0,31 mg/kg, S.C., et restent qualitativement identiques de cette dose à 5 mg/kg. Seule la durée des effets paraît augmenter avec la dose (3 heures pour 0,31 mg/kg, 36 heures pour 5 mg/kg).

Les effets consistent en :

- une réduction de la motilité spontanée ;
- une exécution incomplète ou nulle des exercices appris.

Il faut noter peu d'effets excito-moteurs (tremblements, ataxie et une catatonie légère dans 1 cas sur 6).

— De 20 à 80 mg/kg., S.C., prostration évidente, sans autres troubles.

— DEBERDT [46], signale l'existence de catatonie à doses faibles, d'ataxie seulement à doses élevées, et moins de symptômes apparents du type extrapyramidal qu'avec les autres neuroleptiques.

b) *Chez le rat* (observé par un sujet ignorant la nature et la dose du produit injecté).

— Apparition des effets à partir de 2,5 mg/kg, S.C. Inhibition de la motilité spontanée et induite, larmoiement 1 fois 1/2.

BUTYROPHENONES BASIQUES

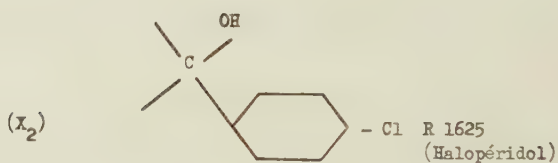
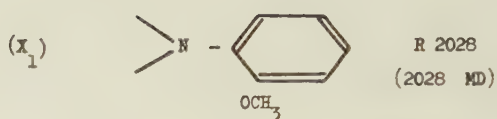
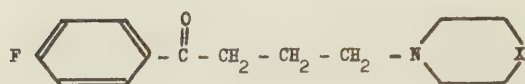


Figure 1

QUELQUES DERIVES PHENOTHIAZINES A CHAÎNE PROPYLE

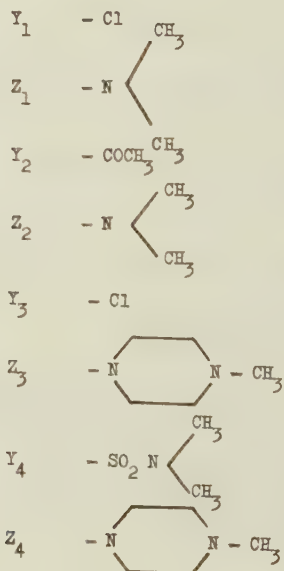
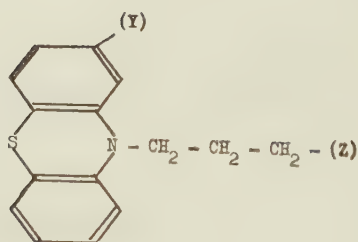


Figure 2

- de 10 à 40 mg/kg. : aspect flasque
 - prolongation des effets dans le temps ;
 - larmolement ;
 - légères fibrillations (une fois sur deux).

c) *Chez la souris* (observation de la souris sans préparation).

— La sédation complète apparaît à partir de 2 mg/kg, I.P.
L'endormissement apparent à partir de 40 mg/kg.

- La sédation est traduite par :
 - disparition de la motilité spontanée ;
 - suppression de la fuite devant la main ;
 - saisie facile de l'animal.

d) *Chez la souris agitée*, préparée par injection de tartrate d'amphétamine dextrogyre (15 mg/kg, I.P., 15 minutes avant l'injection d'Haloanisone) on note :

— Une sédation complète à partir de 5 mg/kg, un endormissement apparent à partir de 40 mg/kg.

— L'Haloanisone exerce donc une action antagoniste à l'égard de l'Amphétamine (DEBERDT) [46].

2. — Expérimentation personnelle.

Nous avons repris l'expérimentation de l'Haloanisone par deux méthodes :

A) CHEZ LE RAT :

a) *Technique* : Observation directe et régulière de l'animal, laissé libre de ses mouvements, sans prémédications ou conditionnement préalables, après injection du produit à doses et à voies toujours identiques chez le même animal (I.P. ou P.O.). L'administration du produit étant régulièrement faite à la même heure et pendant plusieurs jours consécutifs ce qui permet de juger de l'effet d'accumulation éventuel et de la toxicité chronique du produit. Des doses élevées ont été délibérément employées, la recherche de la dose minima active étant faite par le test de la souris tournante.

4 lots de rats ont été ainsi traités à des doses de :

35 45 50 60 mg/kg.

Nous avons, dans l'ensemble, retrouvé les effets décrits par les précédents expérimentateurs.

b) *Analyse des effets.*

— *Effets immédiats :*

— En 10 à 15 minutes, apparaissent les effets sédatifs, marqués d'abord par une diminution, puis une disparition de la *motilité spontanée*, l'animal étant en position ventrale, les pattes écartées, le museau dans l'axe du corps.

— L'animal, à des doses de 35 mg/kg., présente l'aspect du sommeil neuroleptique, sommeil apparent sans narcose.

— La *motilité induite* par des stimuli divers (bruits, pincements, plan incliné) reste conservée, *sans troubles ataxiques*, mais avec une certaine lenteur, l'animal précipitant normalement le début de son mouvement pour ralentir presque immédiatement sa marche et s'arrêter bientôt, ce qui semble bien représenter l'ébauche du *négativisme cataleptique*.

— Les *stimuli douloureux* provoquent des plaintes, des cris, un mouvement de fuite quand l'animal est sur ses pattes, mais l'*absence de réaction de défense agressive* (tentative de morsure) est particulièrement remarquable et retrouvée chez tous les animaux, évocateurs de la *passivité*.

— Dans tous les cas, l'animal couché passivement sur le flanc se relève.

— Chez 10 % des animaux, à des doses de 45 mg/kg., on a retrouvé une ébauche de plasticité, avec conservation des attitudes, sans que celle-ci atteigne jamais les classiques positions obtenues avec les phénothiazines pipérazinées ou l'Halopéridol (pattes « en otarie » sur des socles de bois).

Tout au plus, a-t-on pu obtenir la conservation d'une position dressée le long du grillage de la cage.

Phénomènes secondaires de cette observation précoce.

— Parmi ceux-ci, un semble indépendant de la dose : le *larmoiement* retrouvé dans 40 % des cas, il s'est reproduit chez les mêmes animaux, les premiers jours du traitement et a disparu avec la poursuite (à même dose cependant) de celui-ci.

— D'autres semblent en relation directe avec les fortes doses (ou la susceptibilité particulière du sujet) : il s'agit de *phénomènes masticatoires* avec *sialorrhée*, se produisant par crises, parfois subintrantes, très rapidement après l'injection. Ces phénomènes ne se sont jamais généralisés et ont cédé, en général, avec la poursuite du traitement.

— Il faut cependant noter qu'ils entrent dans le tableau du décès par surdosage, et que leur valeur comme *signe d'intoxication* peut, par suite, être peut-être discutée.

— *Phénomènes d'intoxication :*

Nous avons, par voie I.P., cherché à déterminer le tableau d'intoxication aiguë par le produit. Celui-ci apparaît à partir de 130 mg/kg, I.P., avec une symptomatologie assez univoque : intenses crises masticatoires, subintrantes avec larmoiement, apparition de phénomènes convulsifs avec mouvements de fuite des pattes postérieures et mort en une quinzaine de minutes.

c) *Evolution et durée des effets :*

Les effets immédiats que nous venons de décrire durent quelques heures, de 2 à 12 selon les doses.

De toute façon, la durée des effets obtenus avec les doses citées, est supérieure à 2 heures et inférieure à 20 heures. Si l'inhibition de la motivité induite disparaît bien avant ce terme, on a retrouvé dans 7 cas sur 10, une *docilité* des animaux indiscutable, qui peut être jugée sur la simple manipulation. Les opérations de pesée, de nettoyage des cages, d'identification des animaux, précédant les prises ultérieures se font sans difficulté, sans réaction agressive de l'animal et les sondes œsophagiennes peuvent être souvent passées sans difficulté par un seul expérimentateur.

d) *Relation doses-durée de sédation, voies-temps d'activité :*

— La durée de sédation semble être grossièrement proportionnelle à la dose injectée ou ingérée.

— *L'efficacité de la voie orale* est tout à fait bonne. Elle se révèle tout aussi active et d'action sensiblement plus prolongée (> 24 h.) que la voie parentérale. La *rapidité d'action* est à peine moins *longue* (de l'ordre du 1/4 h. au plus).

e) *Infra-doses et doses « fortes ».*

Nous avons volontairement utilisé, dans cette première partie de l'expérimentation des doses relativement fortes, de l'ordre de la 1/2 de la D L 50 par voie I.P. ; car une fois vérifiés les effets à doses minima situés par des travaux antérieurs, ce type d'observation de l'animal libre de ses mouvements, nous paraît surtout fructueux quant aux effets *secondaires* de la drogue *au type qualitatif de sédation*, dont on peut tirer une orientation valable, tant pour la classification théorique de la drogue que pour le protocole expérimental clinique.

Quant à l'analyse fine quantitative à partir de la dose minima active, elle est fournie par l'étude de l'animal agité.

B) CHEZ LA SOURIS :

a) *Technique* : Nous avons utilisé la souris IDPN, selon la technique de J. THUILLIER que nous avons décrite plus haut (cf. schéma de montage, tableau VII). Le remplacement de l'actographe de FLEISCH par un Totalisator, permet d'obtenir une transcription graphique qui nous paraît plus satisfaisante : la hauteur en ordonnée de la flèche étant proportionnelle au nombre d'impulsions, et chacune de celles-ci se traduisant par une marche d'escalier décomptable par rapport au temps de rappel de l'Index obtenu à l'aide d'un moteur synchrone, réglé à volonté.

b) *Analyse des effets* :

— L'injection I.P. d'une dose $< 1 \text{ mg/kg}$ n'est pas démonstrative, comme on peut s'en rendre compte à la lecture des tracés (Tableau IX). On reconnaît en A l'enregistrement de l'amplitude des mouvements (tracé qualitatif) et en B l'enregistrement de la fréquence des impulsions recueillies par le totalisateur de FLEISCH (tracé quantitatif). L'injection de 500 gammas/kg d'Haloanisone (2028 M.D.) entraîne une sédation *très brève* (5 minutes environ) et *très incomplète*.

— Un début de tranquillisation apparaît à partir de 1 mg/kg.

— De 2 à 10 mg/kg., les effets obtenus sont grossièrement fonction de la dose injectée.

— Le tableau X reproduit un enregistrement obtenu après injection I.P. de 2 mg/kg. Dans un premier temps (1), on enre-

gistre l'activité spontanée de la souris IDPN, d'abord sans aucune préparation, puis après injection I.P. d'un volume d'eau distillée correspondant à celui de produit actif à tester (0,22 ml. dans l'exemple choisi). On peut constater que l'agitation de l'animal après cette injection témoin est identique à l'agitation initiale (partie gauche du tracé). On contrôle, pendant une trentaine de minutes, que cette agitation est constante, et l'on injecte alors à l'animal l'Haloanisone (2 mg/kg représentant un volume de 0,22 ml. de la solution active (2028 M.D.). Succédant à une courte période de latence (2 minutes environ), on assiste à l'installation d'une sédation complète (II), sans narcose, qui se prolonge pendant 35 minutes : la souris s'arrête alors de tourner, reste immobile ou se livre à quelques soins de toilette.

Sous l'effet des stimuli nociceptifs, elle reprend une *marche normale*, non circulaire et sans phénomènes ataxiques et l'on sait la valeur donnée par THUILLIER à la normalisation de la souris IDPN considérée comme caractéristique des neuroleptiques.

Avec l'extinction des effets du produit, on assiste à la reprise de l'agitation circulaire qui atteint bientôt une intensité analogue à celle présentée au début de l'expérience (extrême droite du tracé).

— A des doses ≥ 5 mg/kg., la souris IDPN présente durant la phase de sédation des « sursauts » brutaux et brefs. L'animal semble projeté en masse et retombe lourdement dans sa cage actographique, ce qui provoque le déplacement anarchique du stylet inscripteur de l'agitation qualitative (A), alors que le Totalisateur de FLEISCH n'enregistre qu'une ou plusieurs unités selon la position du totalisateur d'impulsions (B). Le sursaut peut être suffisamment important pour projeter l'animal hors de sa cage sur la pailleasse ou le sol.

Ce tracé reproduit au Tableau XI, rend bien compte de ce phénomène. Une salve de sursauts (S) est apparue en phase de sédation, moins de 5 minutes après l'injection I.P. de 5 mg/kg d'Haloanisone.

Il peut être interprété comme une contraction généralisée de la musculature de l'animal. Et il est important de noter que des manifestations de ce type ont déjà été retrouvées avec des produits ayant donné, par la suite, en clinique, des manifestations extrapyramidales.

III. — L'activité antiémétique.

Etudiée par le fabricant, dans des conditions classiques : 0,3 mg/kg., S.C. d'Apomorphine injectée à un chien au décours de son repas, provoquent en 3 à 15 minutes, une série de vomissements comptés durant 40' (moyenne de retour à la normale).

On cherche la dose de produit permettant l'inhibition de ce réflexe : l'Haloanisone protège l'animal à 100 % à la dose de 0,31 mg/kg. et est :

8 fois plus actif que la Chlorpromazine.

2 fois plus actif que la Prochlorpérazine.

IV. — L'activité anticonvulsivante.

A été recherchée par les divers expérimentateurs vis-à-vis de-:

1° *La crise convulsive cardiazolique de la souris* (85 mg/kg., S.C.).

Pas de protection.

2° *La crise au Métrazol chez la souris* (80 mg/kg., S.C.).

2020 M.D. dose : > 80 mg/kg	20 % de protection
4561 R.P. dose : > 80 mg/kg	5 % de protection
Phénobarbital : 45 mg/kg	90 % de protection

3° *La crise à la strychnine chez la souris.*

Résultats parallèles (sauf en ce qui concerne le phénobarbital).

V. — Conclusions de l'étude pharmacodynamique de l'haloanisone.

A. — Tests différentiels.

Les tests que nous avons proposés de retenir, comme discriminatifs, appliqués à l'Haloanisone, fournissent les données suivantes :

a) *Toxicité* : DL 50, Souris I.P. = 82,5 mg/kg.

soit : 2 fois moins que R 1625 ; 1 fois 1/2 plus que 7843 RP.

b) *Comportement de l'animal libre (rat) :*

— Sédation de la motricité spontanée à partir de 5 à 10 mg.

— *Effet cataleptisant à dose forte (45 mg).*

— Pas d'effet ataxisant.

— Tranquillisation de l'agressivité ++.

c) *Comportement de l'animal agité (souris IDPN).*

— A partir de 1 mg/kg.

— Sédation et normalisation.

— Pas d'effet ataxisant.

d) *Activité antiémétique* ++,

soit environ : 8 fois plus que 4560 R.P. ; 2 fois plus de 6140 R.P.

e) *Activité anticonvulsivante.*

Pratiquement nulle.

B. — Interprétation théorique.

a) Si l'ensemble des données pharmacologiques, en particulier : action sur les divers systèmes, est nécessaire pour la bonne conduite de l'expérimentation clinique ultérieure.

b) Les données précédentes permettent de dire que l'Haloanisone apparaît comme :

Un *psychotrope psycholeptique* (étant donné son action sédatrice sans effet narcotique et son pouvoir potentialisateur des hypnotiques).

— Un *neuroleptique* car antiémététique - cataleptisante - normalisant IDPN.

Elle répond bien aux critères communs aux neuroleptiques connus (Phénothiazines, Réserpine, Halopéridol).

c) On se trouve donc en présence du deuxième dérivé des Butyrophénones, dont le prototype est l'Halopéridol, qui ait fait montre de ces propriétés. Il semble donc qu'on doive compter à côté des phénothiazines et des réserpines un troisième type chimique possédant les caractéristiques des neuroleptiques. Cette hypothèse vient d'être renforcée par l'étude d'un troisième dérivé de ce type : le Tripéridol ou R 2498 [93].

C. — Conséquences pour les essais cliniques.

Cette première étude pharmacologique permet de conclure que :

— L'Haloanisone méritait d'être proposée aux essais cliniques :

- compte tenu des chiffres de toxicité animale et de la tolérance chronique satisfaisante ;
- de son activité psychopharmacologique.
- La voie orale est tout aussi utilisable que la voie parentérale.
- On peut s'attendre :
 - à des effets vis-à-vis de l'agitation psychotique et des psychoses majeures ;
 - à la production de syndromes neurologiques du type de ceux produits par les autres neuroleptiques.

B. — ESSAIS CLINIQUES.

Dès son introduction en France, l'Haloanisone a suscité l'intérêt des chercheurs et, à la suite de DAUMEZON et coll. [44], a donné lieu à de nombreuses et récentes publications.

Ces divers travaux conduisent à considérer, actuellement, à ce produit, deux grands ordres d'activité :

— *Sédation symptomatique des états d'agitation psychomotrice aiguë*, qui fut le premier aspect du produit utilisé à court terme [44].

— *Action réductrice des psychoses*, le 2028 étant utilisé alors, en « cure neuroleptique » prolongée (DELAY, DENIKER et coll. [62], DEBERDT [45], PAQUAY et coll. [179].

L'action du produit a été mise en évidence, par ailleurs, à propos d'autres indications, en particulier l'instabilité psychomotrice et la turbulence d'une catégorie très particulière de sujets : les « cérébraux scléreux à vaisseaux fragiles » par MASQUIN [158] mais aussi à propos de l'agitation des alcooliques, de l'agitation des arriérés mentaux, de certains types d'états dépressifs.

La plupart des auteurs ne peuvent encore citer qu'un nombre modeste de cas et se rejoignent pour conclure qu'il est encore trop tôt pour donner une statistique des effets thérapeutiques et, à plus forte raison, un recensement des indications originales du produit.

Notre expérience personnelle nous avait conduit à la même conclusion et nous nous proposons de la rapporter dans l'esprit de ce travail, c'est-à-dire, avant tout, en analysant de façon critique les données cliniques expérimentales permettant de situer le produit et *susceptibles* de fournir des bases à une étude plus approfondie par la préfiguration de ses actions majeures.

I. — Action antipsychotique

Son étude a été le centre de notre expérimentation personnelle.

A. — Conditions de l'expérimentation.

Les effets au Laboratoire de l'Haloanisone permettaient de supposer une activité clinique puissante. Il nous a donc paru logique de recourir d'emblée à la méthode de l'observation

directe par observateurs multiples, nous réservant de recourir aux méthodes « simple ou double aveugle », en cas d'échec ou de résultats discutables.

a) *Choix des malades :*

Les malades choisis ont été des malades de Service fermé, choisis dans la mesure du possible parmi les entrants présentant leur premier épisode psychiatrique ou s'il s'agissait de rechutes, de cas habituellement rebelles aux neuroleptiques usuels.

Il était bien entendu que les états d'agitation, loin de représenter une indication élective, n'étaient traités que dans le cadre général de la psychose dont ils représentaient un élément symptomatique.

Les notations finales correspondent à celles que nous avons retenues au chapitre II, c'est-à-dire :

- +++ rémission complète
- ++ rémission incomplète
- + amélioration symptomatique
- 0 effet nul ou douteux
- aggravation

Les *cas retenus*, dans cette étude, n'ont reçu que de l'Haloanisone, seule, à l'exclusion de toute autre thérapeutique, les effets d'association éventuelle faisant l'objet d'une observation particulière.

Les malades ainsi sélectionnés, ont fait l'objet d'un contrôle biologique et E.E.G., au début et en fin de traitement, le même malade faisant l'objet d'observations indépendantes de plusieurs médecins du Service et du personnel infirmier.

b) *Posologie.*

— *Les doses utilisées* ont été sensiblement plus élevées que celles utilisées par les précédents expérimentateurs.

Elles l'ont été, compte tenu de la toxicité du produit qui, de l'ordre de celle des neuroleptiques usuels, incitait à la prospection de doses actives correspondantes dans le désir (la marge thérapeutique étant largement respectée) de démasquer les propriétés caractéristiques du produit.

Les doses ont été de l'ordre de 75 à 130 mg, pro die, la dose maxima moyenne étant 75 à 130 mg. La plus forte dose utilisée a été 320 mg., dans cette première série de malades.

— *La voie choisie* a été *préférentiellement la voie orale*, dont on a vu qu'au laboratoire les effets étaient satisfaisants et qui représente, de plus, la voie normale d'administration pour des traitements au long cours.

La voie Intra-Musculaire a toutefois été utilisée chez les malades agités ou opposants, la voie orale lui étant progressivement substituée dès que possible.

La voie Intra-Veineuse n'a pas été retenue, compte tenu des incidents signalés et du type de malades retenus.

— *L'échelonnement des doses* a été essentiellement adapté aux cas d'espèce, la posologie progressive étant adoptée chaque fois que cela paraissait possible, de façon à étudier soigneusement l'éventuelle relation entre les effets secondaires et la dose ingérée.

B. — Les effets secondaires observés.

a) LES EFFETS NEUROLOGIQUES ont fait l'objet d'une étude particulière :

1° *L'akathisie et la tasikinésie* apparaissent dès le 2^e-3^e jour du traitement. Remarquables par :

— *Leur précocité* (avant tout signe de parkinsonisme).

— *Leur intensité* (le malade ne trouvant pas un instant de repos, éprouvant sans arrêt le besoin de mouvement) qui frappe l'observateur.

— *Leur fréquence* (près de 50 % de nos malades l'ont présenté) : Se produisant pour des doses de 80 à 100 mg., voire moindres, durant autant que dure la dose, elles disparaissent avec l'augmentation de celles-ci.

2° Un « *syndrome oral* » des neuroleptiques peut les accompagner :

— Le plus souvent ébauché.

— Plus rarement franc, avec trémulations péri-buccales, trimus, gêne de la parole, dyskinésies linguales (observation 24).

3° *Des frissonnements généralisés*, de type physiologique mais sans cause apparente (observation n° 2).

4° *Contractions musculaires :*

- brèves, paroxystiques, douloureuses ;
- à prédominance nocturne ;
- siégeant plus volontiers au niveau des masses musculaires du mollet et de la cuisse, pouvant cependant intéresser les membres supérieurs.

5° *Phénomènes cénestopathiques :*

- de même précocité et de même fréquence que la tasi-kinésie ;
- sont décrits de façon assez équivoque par les malades ;
- d'abord diffus, avec un sentiment de malaise général et indéterminé ;
- ils se localisent bientôt, se « concentrent », disent les malades, au niveau des membres inférieurs et singulièrement de la voûte plantaire et du creux poplité ;
- ce sont des sensations de « courant », « d'élancement », de « fourmis ».

Ils contribuent à entraîner l'insomnie.

(Observation n° 1).

6° *Abattement et asthénie diurne.*

7° *Insomnies nocturnes*, souvent attribuées par le malade aux phénomènes cénestopathiques et aux contractions musculaires.

8° *Vomissements et nausées* : le plus souvent post-prandiaux, consécutifs aux toutes premières prises du produit et très éphémères. Leur persistance doit être considérée comme un signe d'intolérance.

9° *Crises paroxystiques* qui éclatent, dans quelques cas, le troisième jour.

— Le malade invoque l'exacerbation des phénomènes précédents, en particulier de l'akathisie et des cénestopathies, exacerbation qui le conduit à un pénible état d'« exaspération ».

— Les crises paroxystiques peuvent revêtir un déroulement spectaculaire, le malade — en proie à un besoin incessant de mouvement — rôde autour de son lit, se couche, se relève, se plaint d'élancements, sollicite le secours du médecin mais refuse le moindre geste thérapeutique, réagit de façon violente —

parfois clastique — à la moindre remarque ou au moindre contact.

— La suggestion n'a pratiquement pas d'influence (observation 19).

10° *Crises hystérisiformes*. Elles ont été beaucoup plus rarement retrouvées. Classiques dans leur déroulement avec déviation de la tête et des yeux, opisthotonos, trismus, rigidité des membres, elles sont, au contraire des précédentes, influencées par la persuasion (observation 13).

11° *Les signes neurologiques* apparaissent avec la poursuite du traitement :

— Le plus souvent discrets mais toujours retrouvés à un examen attentif.

— Rarement isolés, le plus souvent associés.

Ce sont :

— Hyperflectivité ostéo-tendineuse, le plus souvent latéralisée avec trépidation épileptoïde rapidement épuisable du pied et de la rotule.

— Pas de signe de BABINSKI.

— Hypertonie discrète avec ébauche de roue dentrée au coude et au poignet.

— Augmentation du réflexe de posture au niveau du tendon bicipital (observation n° 2).

12° *Le parkinsonisme franc* peut être retrouvé avec tous les signes habituels :

— hypertonie généralisée ;

— tremblement menu, prédominant aux extrémités ;

— akinésie ;

— sialorrhée.

(Observation 14).

b) LES EFFETS PSYCHIATRIQUES PROPRES AU PRODUIT :

— L'état de l'humeur est dominé par sa *labilité*.

— *Les effets secondaires* du produit sont souvent vécus d'une façon particulière. Ils sont intégrés par le malade dans son système délirant et — coïncidant avec la disparition de certains signes propres à la maladie, tels que les phénomènes

psychosensoriels — donnent un aspect intéressant : « Ils (les persécuteurs) ne me parlent plus » — dit un malade — « mais depuis, il m'envoient du courant dans les jambes et me forcent à marcher ».

— Ces effets peuvent être rapprochés de ceux notés par MEURICE [167] à propos de l'Halopéridol.

c) EFFETS NEUROVÉGÉTATIFS :

— Sont d'une remarquable discrétion.

— Pas d'hypotension orthostatique.

— Légère tendance à l'élévation des 2 chiffres de la T.A. en posologie maxima.

— *Larmoiement* souvent rencontré.

— La soif est souvent invoquée dans les premiers jours du traitement.

— L'augmentation de l'appétit est habituelle par la suite.

— L'état des sécrétions est variable, la sialorrhée étant aussi fréquente que la sécheresse de la bouche, l'hypercrinie sébacée est rare.

d) LES CONTROLES SANGUINS ET HÉPATIQUES.

N'ont pas montré d'anomalies.

e) DISCUSSION A PROPOS DES EFFETS SECONDAIRES.

Les effets secondaires neurologiques n'ont pas été retrouvés par les auteurs Français, à quelques exceptions près : l'abattement diurne contrastant avec l'insomnie nocturne (MASQUIN et DERMENGHEM) [158], larmoiements, crampes, contractions musculaires, douleurs diffuses sont cités à titre d'« incident » sans être rapportés à un tableau neurologique (PARIENTE, MADRE et KIPMAN) [180].

Les auteurs Belges, par contre (DEBERDT [45], PAQUAY [179]), dans une Communication aux « Acta Neurologica Belgica », dont nous n'avons eu connaissance que quelques jours avant notre propre communication avec notre maître J. DELAY et P. DENIKER [62], aux « Annales Médico-Psychologiques », rapportent un certain nombre d'effets secondaires :

Soit extrapyramidaux : parkinsonisme très précoce (2^e jour) ; tasikinésie, rare : 1 cas sur 16 ; crises céphalogyres et oculogyres.

Soit neuro-végétatifs : cyanose, syncope, malaise.

Les effets que nous rapportons et qui se produisent, il est vrai, à des doses supérieures à celles utilisées par ces auteurs, nous paraissent avoir une importance très différente et demandent quelques réflexions :

1° Ils se produisent, soit au tout début du traitement, disparaissent avec l'augmentation des doses (c'est le cas de la tasi-kinésie, akathisie, cénestopathies, frissons, crises paroxystiques) soit en période de posologie maxima (parkinsonisme franc avec syndrome neurologique et disparaissant avec la cessation du traitement). Ils ne sont donc pas dangereux à obtenir — ce qui est conforme à ce que l'on savait à propos de la prochlorpémazine et de la thiopropérazine.

2° La plupart évoquent ceux produits par les phénothiazines pipérazinées (Thiopropérazine et prochlorpémazine) apparaissant comme un tableau à minima d'un syndrome neuroleptique où — semble-t-il — la composante excito-motrice domine sur la composante akinéto-hypertonique.

3° Ils diffèrent cependant de ceux provoqués par les phénothiazines pipérazinées, non seulement par leur discrétion mais par certains aspects particuliers des *crises paroxystiques* (différentes de celles provoquées par la prochlorpémazine réductibles par suggestion) et par l'existence des *phénomènes paresthésiques ou cénestopathiques*.

Certes, ils posent le problème d'un tableau d'intoxication. On a pu également dire à leur propos qu'ils se produisaient électivement chez des sujets ayant des antécédents névritiques ou éthyliques... Leur disparition avec l'augmentation des doses semble infirmer ces hypothèses.

MASQUIN [158] rapporte même deux observations de bouffées d'agitation chez des vieillards où l'akathisie a été rapidement améliorée par l'Haloanisone.

4° Ils conduisent à évoquer une nouvelle fois le problème de l'importance que l'on doit accorder au syndrome neuroleptique.

— D'une part, il est communément admis que les produits susceptibles de réaliser un syndrome neurologique se révèlent les plus actifs sur ces psychoses. Ainsi l'intérêt de la production de ces effets, dans le cadre de l'expertise clinique, paraît du plus haut intérêt dans la mesure où il est réversible facilement et justifie sa recherche systématique qui permet de dire que le produit est actif et de le classer.

— Mais, d'autre part, le problème apparaît un peu différent dans la perspective de *l'utilisation thérapeutique usuelle* ultérieure du produit. On n'aurait alors intérêt à produire ce tableau gênant pour le malade que dans le cas où l'effet thérapeutique est la conséquence directe de sa production ou, à la rigueur, si l'effet thérapeutique ne se produit que lors de sa production sans qu'il n'y ait de relation de cause à effet.

— Cette dernière condition donnerait leur pleine valeur à des drogues correctrices qui doivent tendre à le faire disparaître sans atténuer l'activité antipsychotique du produit.

C. — Effets thérapeutiques.

Il ne nous est pas possible de donner, à propos de cette première série d'essais cliniques, des conclusions statistiques, ni de proposer des indications électives du produit. Nous nous contenterons de citer les résultats obtenus avec les 30 premiers malades à qui nous avons administré de l'Haloanisone :

1° Affections traitées :

— Manie	2 cas
— Bouffée délirante avec agitation	8 cas
— Expérience délirante primaire	3 cas
— Hébéphrénocatatonie	5 cas
— Démence paranoïde	3 cas
— Poussée schizophrénique aiguë	1 cas
— Délires chroniques	5 cas
— Etats dépressifs	3 cas

2° Effets thérapeutiques :

+++	7 cas	} 16 cas
++	9 cas	
+	6 cas	
0	8 cas	

3° Effets neurologiques secondaires :

+++	1 cas	}	21 cas
++	9 cas		
+	11 cas		
0	8 cas		

La majorité des signes + est représentée par les cas où l'akathisie-tasikinésie a composé l'élément unique des manifestations excito-motrices.

4° Mode d'action de l'Haloanisone :

4 types d'action générale résultent de nos observations :

— 1) *Bouleversement spectaculaire du tableau clinique* : Souvent un matin, au réveil (évoquant la possibilité d'une expérience onirique cathartique), le malade passant sans transition du délire à la critique complète ; cette amélioration étant suivie de consolidation persistant après arrêt du traitement.

— 2) *Amélioration très rapide, spectaculaire, du comportement et du syndrome délirant, suivie d'une rechute sous traitement*. L'état terminal étant alors aggravé par rapport à l'état initial assez souvent.

— 3) *Amélioration progressive, mais rechute en cas d'interruption trop précoce du traitement d'entretien*.

— 4) *Aucune action apparente*.

Ces constatations rejoignent celles de DEBERDT [45] qui insiste sur le côté *imprévisible* de l'évolution sous Haloanisone ; des cas s'améliorent spectaculairement (alors que les autres neuroleptiques majeurs s'étaient montrés inefficaces), d'autres, au contraire, ne réagissent pas.

5° Indications (vis-à-vis des états psychotiques) :

Les deux meilleures indications actuelles nous paraissent être :

- les bouffées délirantes avec phénomènes psycho-sensoriels importants ;
- certaines hébéphréno-catatonies.

D. — Observations.

Ces quelques données sur les conditions générales d'emploi et d'activité du produit seront illustrées par celles de nos 35 observations qui nous ont paru particulièrement significatives, soit par la netteté des résultats thérapeutiques (succès ou échecs) obtenus, soit par l'importance des effets secondaires observés. La plupart des malades cités ont été revus en post-cure, un à plusieurs mois après leur sortie du Service.

OBSERVATION n° 2.

GOU... Constant, 51 ans, laveur de carreaux.

Est un buveur d'habitude mais ne présente qu'un syndrome d'imprégnation très discret. Il n'existe, en particulier, ni tremblement digito-lingual, ni hépato-mégalie. Sa famille le donne comme un époux et un père au caractère assez égal et de compagnie sans histoires.

En mai 1960, il présente une bouffée hallucinatoire à thèmes d'influence et de culpabilité, avec commentaires des actes : « Tu es malade, il faut te tuer ». « Tu es un monstre ». Une structuration délirante s'ébauche à partir d'interprétations pauvres, de caractère rétrospectif, à propos d'un vécu confusionnel, remontant à quelques semaines : il se souvient avoir alors rencontré Marcel CAMUS dans un café, longuement conversé avec lui sans l'avoir reconnu. C'est la mort récente de ce dernier qui a fait prendre conscience au malade de sa propre situation et expliqué les commentaires dont il est l'objet incessant. C'est, en effet, lui qui est responsable de cette mort, provoquée contre sa volonté, à l'aide du « fluide ».

Il est alors traité par Chlorpromazine et Lévomépromazine qui entraînent une rapide sédation de l'anxiété et des préoccupations délirantes. Le malade, sur la demande pressante de sa femme, sort moins d'un mois plus tard.

La rechute est rapide, marquée par un syndrome hallucinatoire beaucoup plus franc et beaucoup plus riche, avec une conviction délirante complète, l'installation de troubles du comportement marqués, en particulier, par des réactions anxieuses.

G... est admis une deuxième fois à la Clinique et traité, dès son entrée, par Haloanisone en injections parentérales d'abord, per os ensuite. Dès le 3^e jour du traitement, alors qu'il reçoit 180 mg. par jour de la drogue, on assiste à une modification du tableau :

Les phénomènes hallucinatoires persistent, accusés par le malade comme étant pratiquement ininterrompus, mais rapportés sans aucune réticence ni anxiété et commentés avec une indifférence singulière.

L'agitation a complètement cédé, l'insomnie, par contre, persiste et une akathisie franche s'installe.

— 48 heures plus tard (à 200 mg. per os, pro die), on assiste au rétablissement du sommeil, tandis qu'apparaît une symptomatologie extrapyramidale discrète, avec hypertonie bilatérale au niveau des membres supérieurs, phénomène de la roue dentée à la flexion de l'avant-bras gauche, hyper-réflexivité généralisée. L'indifférence fait place à la perplexité et le malade interroge l'entourage sur la nature pathologique éventuelle de ses phénomènes psycho-sensoriels.

— Le lendemain, « les voix lui laissent un peu plus de repos ».

— Le sixième jour du traitement (toujours à 200 mg.), la sédation de l'activité hallucinatoire est complète. Le syndrome neurologique se complète avec l'apparition de frissonnements de type réserpinique. L'orthostatisme entraîne quelques sensations vertigineuses qui disparaîtront en quelques jours. Dès lors, l'amélioration est rapide, la critique des troubles spontanée et satisfaisante, le comportement sans anomalie.

Le malade sort en septembre et sera suivi pendant 3 mois en consultation de post-cure, ce qui permet de s'assurer de la consolidation de son état qui s'avère supérieure, en durée et en qualité, à celle obtenue la première fois avec la Lévomépromazine.

La posologie de 200 mg. par jour, pendant les 8 jours de cure « maxima » a été supportée sans aucun inconvénient.

OBSERVATION n° 1.

COU... Léo, 24 ans.

Avec ce malade, c'est aussi le récit d'une bouffée hallucinatoire mais de caractère plus franchement psychotique et d'évolution plus spectaculaire encore.

Il entre dans le Service, le 19 juillet 1960. Il s'agit d'un garçon opéré à plusieurs reprises — avec plus ou moins de fortune — pour coxa vara bilatérale congénitale, présentant une discrète paraplégie spasmodique (avec discret syndrome pyramidal des 2 membres inférieurs prédominant à droite, hyperflexivité ostéotendineuse, trépidation épileptoïde des 2 pieds, signe de BABINSKI bilatéral, hypoesthésie légère à tous les modes), vraisemblablement en relation avec une myélite dégénérative.

Réputé depuis plusieurs années pour ses troubles de caractère et du comportement, il lasse son entourage par l'apparition — ou du moins l'extériorisation — récente d'idées délirantes de persécution et de préjudice. Il se plaint, entre autres, de troubles digestifs et urinaires attribués à l'anesthésique utilisé, lors des diverses interventions qu'il a subies, de façon intentionnellement nocive par les médecins. Il se présente calme, orienté, très réticent avec ironie, commentant sur un ton acide ses difficultés profes-

sionnelles, familiales et physiques et minimisant à l'extrême les troubles du comportement ayant entraîné l'internement.

Il est traité par Chlorpromazine (300 mg. per os) quand, le 3 avril, il extériorise un délire paranoïde, avec dialogue hallucinatoire à thème pauvrement pornographique et subexcitation ludique gringante. Ses interlocuteurs sont multiples. C'est surtout une femme, Zita, qui lui propose des gestes grossiers et stupides, veut le faire rire avec des insanités et l'entretient des aspects pornographiques de l'univers.

La Chlorpromazine est interrompue et l'on décide un traitement de Haloanisone, selon la posologie suivante :

30 mg. pendant 5 jours,

puis posologie progressive jusqu'à 100 mg.,

dose maintenue en plateau si elle est bien supportée.

— Le 6^e jour du traitement, la subexcitation fait place à une présentation déprimée et pleurnicharde, avec perplexité anxieuse et réticence.

— Le 14^e jour de la cure (la dose de 100 mg. per os, étant atteinte depuis quelques jours), s'installe une symptomatologie excito-motrice.

L'akathisie est importante (le gêner d'autant plus qu'il présente des troubles de la marche), des petites secousses musculaires se produisent au niveau des membres supérieurs, tandis qu'il accuse des phénomènes cénesthopathiques au niveau des membres inférieurs avec un sentiment de malaise inexprimable.

C'est le même jour qu'il déclare, pour la première fois, à propos des phénomènes hallucinatoires : « Tout cela m'a l'air d'être de la blague ».

La disparition complète des hallucinations suit rapidement, tandis que s'installe une critique très syntone avec transformation du contact, perte de l'aspect dissociatif et du flou de la pensée. Le malade commente sur un ton détendu l'existence passée de Zita, demande à se rééduquer au point de vue de sa motricité et à se réinsérer en retravaillant de façon adaptée. Sa mère — qui le trouve transformé — veut le reprendre avec elle, et une première permission de 3 jours se déroule sans incident dans les lieux mêmes où ses incartades avaient été particulièrement mal tolérées.

On maintient un traitement d'entretien de 60 mg. pro die. Les phénomènes cénesthopathiques ont *complètement disparu*, l'examen neurologique et la marche sont identiques aux constatations de l'entrée.

Après plus d'un mois d'observation, la sédation persistante de l'activité hallucinatoire conduit à accorder la sortie.

Revu en post-cure, un mois après, son état justifie le commentaire suivant de l'entourage : « Il est aussi doux qu'il était susceptible et vindicatif ».

Le traitement de 52 jours continus, chez un sujet au terrain neurologique fragile, n'a provoqué aucun incident notable pour un résultat thérapeutique remarquable.

OBSERVATION n° 27.

WEI... Raymond, 34 ans.

Entre dans le Service, le 15 octobre 1960, venant de l'Infirmerie Psychiatrique de la Préfecture de Police. Il a été arrêté sur la voie publique où son aspect à demi-vêtu, son mutisme, ses bizarreries d'attitude attireraient l'attention.

Il se présente, au premier examen, comme un accès confusionnel hyperthermique (38°5) avec discrète hyperazotémie (0,55). L'observation plus attentive montre cependant que l'attitude générale est celle d'un mutisme akinétique avec de fugitives ébauches d'expressions de tonalité triste. Les jours suivants, on note à plusieurs reprises des attitudes d'écoute bien que le malade nie tout phénomène hallucinatoire. Le mutisme cède la place par instant à des propos psychorigides, véhéments, à thème politique aux limites du délire.

La Chlorpromazine prescrite le premier jour est rapidement diminuée, puis arrêtée, tandis qu'on augmente les doses d'Haloanilone de 40 à 100 mg.

On constate l'apparition rapide d'une tasikinésie légère, d'une hypertonicité plastique discrète et bientôt de cénesthopathies au niveau des membres inférieurs, prédominant au niveau des creux poplités : « comme du courant », « comme des jambes de coton », tandis que le tableau psychiatrique se « nettoie » en quelques jours, le malade redevenant calme, adapté, critiquant sa situation et ses troubles antérieurs de façon satisfaisante et formant des projets d'avenir immédiats cohérents.

Après 45 jours de traitement et d'observation, il sort et, revu en post-cure, s'y montre consolidé.

Il faut noter à son sujet qu'il avait déjà présenté plusieurs épisodes psychiatriques antérieurs, débutant toujours, semble-t-il, sur un mode confusionnel, épisodes ayant entraîné plusieurs internements antérieurs : 3 en Afrique Noire furent traités par sismothérapie. Le premier, en 1950, à Sainte-Anne, justifiait le certificat suivant :

« Etat confusionnel, hyperthermique et azotémique - Agitation marquée - Théâtralisme - Insomnie - Attitudes catatoniques ».

OBSERVATION n° 24. — Elle nous paraît particulièrement significative.

NER... Gérard, Guadeloupéen de 33 ans.

Est admis à la clinique des maladies mentales, le 10 novembre 1960. 48 heures auparavant, il avait présenté un grave épisode d'agitation au cours duquel il avait brutalisé son amie en l'injuriant, l'avait déshabillée de force et l'avait amenée à s'enfuir, à peu

près nue, dans la rue. Il n'avait pu être conduit à l'infirmierie psychiatrique de la Préfecture de Police qu'après — dit le rapport de police — un long palabre à travers la porte derrière laquelle il vociférait, criant entre autres : « qu'il était né savant, connaissait tout et voyait à travers les murs ».

A l'infirmierie spéciale, émergence d'idées délirantes polymorphes et extériorisation sur un mode ambivalent de sentiments de transformation corporelle, en particulier « d'être brûlé » et de se « refaire » continuellement.

Dans le Service, N... présente tout d'abord un contact réticent, excédé, mystérieux, faisant rapidement place à la manifestation sthénique d'idées délirantes mal systématisées, à thème de grandeur, de persécution avec note métaphysique pauvre.

Présente bientôt une flambée d'agitation clastique avec agressivité rapidement très importante.

Alors qu'il était examiné par une jeune femme médecin, brise soudain un carreau, la menace, lui ordonne de s'allonger sur le lit d'examen, tandis qu'il avance vers elle les mains tendues en un geste de strangulation. Il doit être maîtrisé et maintenu. Il dira plus tard qu'il l'avait vue, tout à coup, prendre les traits d'une Martienne et que c'est là l'origine de ses réactions.

— Le 5^e jour de son traitement par Haloanisone (200 mg. en doses fractionnées) institué alors, ébauche une tentative de suicide par essai de strangulation à l'aide d'une serviette de toilette roulée.

— Le 7^e jour, apparaissent des signes neurologiques : légère hypertonie surtout nette aux membres supérieurs, trismus, dyskinésies linguales importantes, sentiment de « langue énorme » venant sans cesse buter contre les arcades dentaires, myoclonies des muscles de la face (en particulier frémissements sus-orbitaires), hyperréflexivité généralisée, enfin accuse un malaise généralisé et indéfinissable.

Parallèlement on assiste à une modification du tableau morbide : L'agitation fait place à un calme remarquable, permettant la suppression de toute contention et le maintien en salle commune. Les propos sont dominés par une approbativité souriante masquant la réticence. Quelques motivations de la tentative de suicide sont évoquées :

« J'avais appris une mauvaise nouvelle : la perte de mon logement (ce qui est exact), j'étais découragé d'être à l'hôpital ».

Il ajoute : « Mais je savais que je n'allais pas mourir ».

Durant quelques jours, l'évolution va être très oscillante, critiquant un jour, il délire à nouveau le lendemain. L'ambivalence notée les premiers jours de l'observation, tend à occuper la première place du tableau. Bientôt l'état se stabilise : le délire est correctement critiqué (« j'avais perdu le contrôle... J'étais malade », dit-il, entre autre...) ; le récit de sa vie est spontané, cohérent, exact ; des projets d'avenir se font jour : désir de retour dans son pays d'origine, demande de permissions. Le tableau neurologique est alors celui d'un parkinsonisme modéré mais indiscutable,

complété de cénestopathies diffuses et de sensations de transformation corporelle en relation directe avec ces dernières.

Après un mois de stabilisation dans cet état, le 23 novembre 1960, on décide de baisser progressivement la posologie et l'on prescrit 160 mg. au lieu de 200 mg. d'Haloanisone per os.

Dès le lendemain — et pendant 48 heures — on assiste à une aggravation, marquée par la réinstallation d'une insomnie, avec agitation nocturne et d'hallucinations auditives et psychiques, tandis que le sentiment de transformation corporelle croît, devenant intolérable.

« Seul, dit-il, le fait d'ouvrir les yeux me soulage de ces impressions extrêmement pénibles ».

Dès le retour à la dose de 200 mg. d'Haloanisone, les nuits redeviennent calmes, le malade critique et s'étonne de son expérience des jours précédents, en cherchant une explication auprès des médecins. Une nouvelle tentative d'interruption de traitement renouvelée quelques semaines plus tard, par d'autres expérimentateurs, ignorants de la première, provoque des manifestations identiques.

Sous traitement, le malade présente un comportement calme, adapté, tout à fait normal, suscitant l'étonnement des stagiaires qui ne perçoivent pas de motifs à son maintien.

— Un mois après, le traitement d'entretien peut être réduit, cette fois sans encombre, à 100 mg. et après un essai de permission satisfaisant, la sortie est accordée le 24 février 1961, il est confié à son amie.

Il est à remarquer que la transformation de placement d'office en placement volontaire a pu être demandée dès le premier mois de traitement et que nous avons appris que le malade avait présenté, quelques semaines avant son internement, un épisode d'agitation qui avait cédé sous Halopéridol et avait rapidement rechuté.

OBSERVATION n° 12.

POR... Maurice, 38 ans.

Fait l'objet d'une troisième mesure de placement dans le Service, le 16 septembre 1960. Il s'agit d'un syndrome schizophrénique, d'évolution ancienne, le début des troubles remontant à 1951 et ayant motivé, avant son internement en service fermé, de nombreux séjours en clinique privée où il avait été traité successivement par sismothérapie, cure de SACKEL, chlorpromazine, Lévomépromazine, Imipramine. L'aggravation récente a été marquée par un état de passivité, d'anxiété diffuse, de tendance à la claustration.

A l'entrée, le mutisme est presque complet, avec amimie, athymhormie, apragmatisme complet, négativisme. Les réponses sont rares, monosyllabiques. Une réticence importante masque un syndrome d'influence. Le contact est pratiquement nul, le malade

reste assis sur son lit, complètement figé et indifférent, animé de loin en loin de quelques mouvements stéréotypés.

La cure d'Haloanisone est entreprise à doses rapidement croissantes.

— Dès le 2^e jour (80 mg. pro die), il présente des vertiges et quelques vomissements post-prandiaux, alimentaires, tandis que s'installent akathisie et tasikinésie. Les vomissements disparaissent en 48 heures avec l'augmentation des doses.

— Le 5^e jour, on atteint la dose de 240 mg. P... parle spontanément, se plaint d'une anxiété vive, diffuse, livre volontiers son curriculum vitae et réclame sa sortie.

— A 280 mg (le 7^e jour), apparaissent des tremblements généralisés, de grande amplitude, sensibles à la suggestion. L'hypertonie est nette, bilatérale, un ressaut perçu au niveau du tendon bicipital, lors de la flexion de l'avant-bras et la sensation de roue dentée retrouvée au niveau du poignet. Le contact est de plus en plus facile. Le malade sourit, lit quelques articles de journaux.

— On monte jusqu'à 300 mg. pro die, où réapparaît de la somnolence, entravant les ébauches d'activité obtenues auparavant, ce qui incite à retenir la dose de 200 mg. comme dose de « plateau ».

— Mais apparaît alors, le 17^e jour, un tableau « résérpinique ».

On redescend progressivement, et après quelques jours de permission, on reprend une *deuxième cure*.

Dès le 2^e jour de celle-ci, à 120 mg., apparaît un grand tableau hyperkinéto-hypertonique avec tasikinésie importante, akathisie vraie (le malade saute véritablement comme mû par un ressort quand il s'assied) et sautilllements incessants d'une jambe sur l'autre (dûs en partie à la composante cénesthopathique faite d'engourdissement et d'élancements, prédominant au niveau des membres inférieurs). On note, par ailleurs, une hypertonie importante avec roue dentée du coude et du poignet, augmentation du réflexe de posture au niveau des tendons des biceps, perte du balancement des bras à la marche, absence de réaction à la manœuvre de la poussée.

Parallèlement, l'amélioration du psychisme est remarquable : le visage est animé, le malade parle spontanément, on peut parler d'une véritable « déshinhibition ».

On poursuit la cure selon le schéma général adopté pour la Thiopropérazine et on installe un traitement d'entretien à 80 mg. per os, pro die. Le syndrome hyperkinéto-hypertonique a alors complètement disparu.

Au terme d'une permission de 15 jours, la mère du malade assure qu'il est beaucoup moins anxieux et surtout qu'il s'occupe un peu, coupe du bois, s'intéresse aux travaux ménagers, dort bien, résultats satisfaisants qu'elle attribue à la prise régulière de vin de Fricluse..., associée à celle de 80 mg. d'Haloanisone en comprimés.

La sortie est demandée et accordée. P... sera revu un mois après, en post-cure : le traitement d'entretien est parfaitement

supporté, tandis que l'amélioration persiste et progresse. Le malade a posé sa candidature pour un travail à domicile. On note seulement la persistance d'un certain degré d'akathisie, bien compensé par la prise de 6 comprimés d'Artane.

Après 4 mois de traitement quotidien à l'Haloanisone, on ne peut noter aucun phénomène d'intolérance.

OBSERVATION n° 14.

FRA... Jean, 30 ans, Suisse.

Il fait, début septembre, un voyage à Paris, voyage aux motivations franchement pathologiques. Il poursuit, en effet, la trace d'une jeune Américaine qu'il sait, au départ de Genève, être partie à Oslo. A Paris, il présente une bouffée délirante avec anxiété très importante et désordre de la conduite et des actes. Il menace d'un couteau son hôtelier, tente de descendre dans la rue par une gouttière, va tenir enfin aux agents alertés des propos incohérents.

Admis d'urgence au Service de l'Admission de Sainte-Anne, il s'améliore spontanément si vite qu'on accède au désir de ses proches à qui il est rendu pour être ramené dans son pays d'origine.

Une rechute immédiate fait abandonner cette tentative, et F... entre à la clinique, le 23 septembre 1960.

Il présente alors une réticence importante (il se déclare « amnésique ») qui masque une anxiété aiguë et un vécu délirant intense, avec obnubilation légère et le contact est franchement paranoïde.

Le traitement par l'Haloanisone, per os, est commencé très progressivement, à raison de 2 comprimés (40 mg.) augmenté d'un comprimé tous les 2 jours.

— Le 3^e jour du traitement, le malade présente un grand tableau hystérocatonique : corps « soudé », se dépliant avec lenteur, nuque « tirée en arrière », tendance à l'opisthotonos, hypertonie généralisée modérée, gestes visqueux et théâtraux, avec exagération au cours d'un paroxysme qui est ainsi commenté par le sujet : « Cela m'a donné de l'énervement au maximum..., j'étais en surexcitation. C'était comme une poussée vraiment affreuse, j'avais l'impression de crier et de ne pouvoir rien faire contre... ».

La première « crise » dure 3/4 d'heure environ et est suivie d'une sensation de détente, de bien-être euphorique sans fatigue. Dans les heures qui suivent, le tableau psychique se modifie, les souvenirs reviennent, les commentaires sont spontanés et coordonnés. S'il a menacé, effectivement, le patron de l'hôtel, c'est que la note de frais qu'il présentait était excessive. C'est pour cela que la police est intervenue.

Le traitement est poursuivi avec augmentation régulière des doses. On ne note pas de nausées, de vomissements. De nouveaux épisodes critiques excito-moteurs ne se reproduisent pas.

— Le 10^e jour du traitement (à 120 mg.), alors qu'une discrète akathisie est apparue depuis quelques jours, se constitue un tableau akinéto-hypertonique typique avec hypertonie globale (roue dentée, hypertonie bicépitale) hyperréflexivité généralisée latéralisée, bradycinésies, perte du balancement des membres supérieurs à la marche, cinésies paradoxales, tremblement du type Parkinsonien, sialorrhée, démarche à petits pas, suggestibilité importante.

Parallèlement, on note une transformation du tableau psychique marquée par l'amélioration du contact qui devient plus syntone et l'ébauche de critique adaptée.

Le malade maintenu quelques jours à cette dose maxima, reçoit ensuite une posologie dégressive, ce qui permet de vérifier la réversibilité de la symptomatologie neurologique.

Le 12^e jour du traitement (40 mg.), il ne reste plus qu'un léger tremblement des extrémités mais il se plaint de bouffées de chaleur, d'hallucinations colorées (fleurs bleues, drapeau jaune) fugaces mais intenses. Les propos sont cohérents et adaptés mais le vécu délirant reste très présent et l'anxiété latente importante.

Devant la fugacité de la première rémission, le succès partiel de la première cure, on décide de reprendre une *deuxième cure*, de type thiopropérazine, avant d'autoriser le retour en Suisse.

La posologie est beaucoup plus rapidement progressive (40 mg. par jour), et l'on n'assiste pas à la reproduction de phénomènes excito-moteurs aigus. Par contre, l'akathisie est rapidement importante, demeure et s'associe bientôt au tableau hypertonique réalisant un état hyperkinéto-hypertonique du type de ceux habituellement rencontrés avec la Thiopropérazine.

Une marche d'automate vient se superposer à l'aspect figé, sans aucune manifestation d'intolérance (la température oscille régulièrement sans dépasser 37, la T.A. reste comprise entre 11-7 et 14-9, sans relation apparente avec la dose administrée). On obtient cette fois une sédation complète de l'anxiété et des préoccupations délirantes.

Le traitement est de nouveau diminué, hypertonie et hyperkinésie disparaissent complètement. La stabilité des effets obtenus autorise bientôt le rapatriement par les soins de deux amis du malade.

Nous n'avons plus eu, malheureusement, de nouvelles de ce malade qui, en fonction des doses et surtout du rythme d'administration, a pratiquement présenté toute la gamme des effets secondaires psycho-moteurs, caractéristiques des neuroleptiques et en particulier des phénothiazines pipérazinées. Ces effets, parfaitement réversibles, se sont accompagnés de modifications du tableau morbide qui, dans ce cas, ont été beaucoup plus nette quand l'hyperkinésie s'est surajoutée à l'hypertonie. Tous les contrôles biologiques effectués à la fin du traitement se sont montrés identiques à ceux effectués à l'entrée.

OBSERVATION n° 13.

CIF... René, 28 ans.

Est interné le 20 septembre 1960, pour expérience délirante chez un immature sensitif, avec idées délirantes à mécanisme interprétatif, entretenues par la jalousie et les indiscretions des voisins et des camarades de travail. On le surveille, on le menace, on veut l'empoisonner. On dit de lui : « C'est une femme », parce qu'il aide à faire le ménage. Absence complète de systématisation. Il existe une véritable lutte contre la conviction délirante, sur un fond de tendances obsessionnelles et paranoïaques.

Dès les contrôles biologiques effectués, le malade est mis à l'Haloanisone à doses croissantes.

— 5 jours plus tard, alors qu'il reçoit 200 mg. per os, il accuse un sentiment de malaise indéfinissable, avec impatiences, akathisie importante, et laisse éclater soudain une crise hystériforme, avec contractures importantes en opisthotonos qui sont secondairement rapportées par le malade à l'effet cénestopathique et akathisiant de la drogue. La crise se termine par une tentative de suicide, bien inoffensive il est vrai, par éraillage superficiel du revêtement cutané de la face interne des deux poignets.

— 48 heures plus tard, alors qu'on a décidé de baisser les doses et d'arrêter le traitement, C... est pris, une heure après l'absorption d'un comprimé, d'un malaise important, avec difficultés à mastiquer, tiraillements dans la colonne vertébrale :

« J'étais, dit-il, obligé de me mettre la tête en arrière car les yeux me rentraient dans la tête..., impossible de les empêcher... J'avais l'impression d'avoir honte, ma bouche se déformait et j'avais peur d'appeler... ».

A la suite de cet épisode critique, a ressenti un sentiment de fatigue agréable, de détente euphorique.

Le traitement par Haloanisone est abandonné au profit d'une cure psychothérapique associée à l'administration de Méprobamate. Il sortira 3 semaines plus tard, considérablement amélioré.

OBSERVATION n° 19.

MAR... Jean.

Est atteint d'un état dépressif atypique, avec idées d'influence et de persécution, évoluant depuis plusieurs semaines. Un premier épisode plus franchement mélancolique avec sentiment d'incurabilité, de contagiosité, de déchéance, s'était rapidement amélioré sous l'effet d'une cure ambulatoire de phénothiazines classiques. Quelques semaines plus tard, il ébauchait une tentative de suicide, par absorption massive de comprimés, prise par l'entourage pour une faute d'inattention. Dès lors, sous les dehors d'une activité

professionnelle bien conservée, on assiste à une désorganisation de sa vie affective et familiale. Il soupçonne son amie de le tromper « ou de faire semblant pour attiser sa jalousie ».

De toute façon, l'entourage parle à mots couverts de sa liaison, le considère comme un « salaud » et un « pourri ».

Il entre dans le Service, le 30 septembre 1960.

— Dès le 3^e jour du traitement à l'Haloanisone (à doses rapidement croissantes) alors qu'il reçoit 120 mg. per os, il présente une crise d'impatience et d'exaspération paroxystiques. L'akathisie et la tasikinésie apparues la veille prennent une intensité intolérable, des cénestopathies sont perçues au niveau des membres inférieurs, d'abord généralisées, puis se localisant, se « concentrant » au niveau des creux poplités, restant discrètes au niveau des membres supérieurs et du tronc. L'hyperméfectivité est considérable, plus marquée à droite, avec clonus rapidement épuisable du pied et de la rotule. L'exacerbation de cet état aboutit à un accès d'agitation désordonnée.

Le malade tente de se frapper la tête contre les murs, appelle à l'aide mais se montre agressif dès qu'on s'approche de lui : se plaint en sanglotant d'un sentiment de malaise inexprimable, d'anxiété intolérable ; enfin, on assiste à une efflorescence délirante à l'acmé de la crise avec reprise véhémence des thèmes mélancoliques : « Il est foutu, il le savait..., il l'a mérité car il est ignoble..., il va crever et c'est très bien, c'est la réussite de ceux qui le trompent », etc...

Cet état paroxystique, *insensible à la suggestion*, cède à l'Eunoctal I.V. mais est suivi d'insomnie. L'augmentation des doses réduit sensiblement l'intensité des accès qui se reproduisent cependant avec une certaine fréquence. On décide alors d'arrêter le traitement.

Dès que la posologie de 40 mg. pro die, est retrouvée, le sommeil se réinstalle, l'examen neurologique redevient strictement normal, on n'assiste plus à aucun phénomène paroxystique même larvé.

Le malade sera traité ultérieurement avec succès par la Lévomépromazine.

OBSERVATION n° 5.

WOG... Armand, 22 ans.

Entre à la Clinique, le 6 août 1960, à la suite de troubles du comportement (altercation avec des passants, solitarisme au sein du milieu familial, errances, démarches incessantes à la quête incohérente de conseils judiciaires). La présentation est sthénique bien que perplexe, les propos complètement désinsérés.

Il extériorise spontanément des idées délirantes de persécution et de grandeur à mécanisme hallucinatoire et interprétatif. Les

jeunes femmes se retournent toutes sur lui dans la rue car « il ressemble de façon frappante à Marlon BRANDO », et va faire du cinéma. D'autres, au contraire, l'insultent et lui disent qu'il a « une sale gueule ». Ses parents ont voulu l'empoisonner à l'aide d'un médicament destiné à son frère.

Il existe un vague sentiment de transformation corporelle : le bas de son visage n'est plus le même et il le sent se modifier. Absence de systématisation, note subconfusionnelle, agitation turbulente, mimique discordante, complètent ce tableau.

Un premier traitement par la Chlorpromazine (500 mg. pro die) ne donne aucun résultat.

On institue alors l'Haloanisone à doses rapidement croissantes.

— Dès le 3^e jour du traitement, akathisie et tasikinésie s'installent et ne vont cesser de croître.

— Le 8^e jour, alors qu'il reçoit 200 mg. per os, apparaît un syndrome neurologique avec hypertonie discrète, prédominant à gauche, augmentation considérable du réflexe de posture bicipital des 2 côtés, frissons de type physiologique sans cause apparente, soit intense.

Parallèlement, on assiste à un bouleversement spectaculaire du tableau morbide. C'est d'abord un récit syntone et cohérent des circonstances de l'entrée. C'est ensuite et surtout une analyse critique complète et systématique de toutes les interprétations délirantes. Les femmes le regardent car il est toujours en tenue négligée et mal rasé ; on l'insulte car il bouscule souvent les passants ; sa famille n'a pas cherché à l'empoisonner, le produit n'étant pas dangereux et de toute façon, ils étaient pleins de sollicitude à son égard. Il s'est fait des idées et on l'a pris, à juste titre, pour un « fou ».

Le lendemain, il est somnolent, calme, frissonnant, se plaint de vertiges. Le surlendemain, il est de nouveau très akathisque, maniéré, réticent. En quelques jours, dès lors, va se réinstaller le tableau psychique initial aggravé, en dépit du maintien, d'une dose de 160 mg. per os d'Haloanisone. La sthénie délirante est importante, revendicatrice avec turbulence discordante. Malgré de petites rémissions symptomatiques, par éclaircies éphémères, au cours desquelles il donne l'impression d'être réinséré sur un mode ludique, l'aggravation se confirme et on arrête l'Haloanisone.

Il est à noter que les thérapeutiques entreprises ensuite : sismothérapie, chimiothérapie par chlorpromazine, thiopropérazine, résérpine, se solderont par des échecs.

II. — Effets sur l'agitation.

Ils représentent l'aspect qui a retenu l'attention des principaux auteurs à travers lesquels nous allons l'étudier :

A. — Daumezon et collaborateurs [44].

C'est à eux que l'on doit la première étude en France des effets de l'Haloanisone sur l'agitation. La technique utilisée par les auteurs est la suivante :

5 mg. I.M., 3 fois par jour
puis toutes les 5 heures (soit 25 mg. pro die)
au début de leur expérimentation.

— Puis compte tenu de la bonne tolérance du produit, ils sont rapidement passés à une administration « à la demande », la dose maxima utile étant, à leur avis, de l'ordre de 80 mg. par jour, pour un adulte moyen. La voie I.V. a été également utilisée, le malade étant couché, à raison d'une à deux ampoules de 5 mg. par injection.

— Ce travail, effectué au Service de l'Admission « Femmes » de l'Hôpital Sainte-Anne à Paris, a porté essentiellement sur des malades agitées, internées parce qu'elles provoquaient le maximum de troubles pour l'entourage. Il s'agissait :

— Soit d'agitation permanente, manifestations extérieures d'un psychose aiguë (manie, agitation confusionnelle).

— Soit d'agitations symptomatiques de psychose chronique (psychose délirante chronique, schizophrénie, démences séniles).

— Dans le cadre de cette expérimentation enfin, l'observation porte essentiellement sur les effets immédiats ou à court terme du produit : 48 h. en général.

— Son étude permet à DAUMEZON de conclure :

- à l'excellente tolérance générale du produit ;
- à son indéniable efficacité sur le plan symptomatique.

— Le mode d'action est décrit de la façon suivante :

- soit : effet nul ;
- soit : calme complet, sans sommeil mais éphémère (30') ;
- soit : somnolence plutôt que sommeil d'apparence physiologique, mais répondant à la moindre incitation et permettant le contact éventuel et la recherche anamnétique.

B. — Pariente et collaborateurs [180].

Ils ont fait des remarques analogues : les doses utilisées étant légèrement supérieures (100 mg. pro die) et la voie I.V. abandonnée au profit de la voie I.M. par suite de la relative fréquence des incidents rencontrés par voie I.V.

D'une façon générale, ces auteurs considèrent que ce produit est un véritable médicament de l'urgence psychiatrique par la sédation souvent immédiate — et parfois spectaculaire — de l'agitation et de l'excitation. Dans les *conditions courtes* d'expérimentations décrites, on assiste toutefois à un retour à l'état mental ou psychopathique qui existait antérieurement au paroxysme.

C. — Masquin et collaborateurs [158].

C'est aussi son avis. Pour lui, l'Haloanisone est une arme remarquable à l'égard des bouffées explosives en milieu de clinique privée.

D. — Fouks et collaborateurs [103].

C'est encore aussi son avis. Il considère le produit comme le médicament type de l'urgence psychiatrique et, par là « de tous les états d'agitation aiguë chronique ou paroxystique », posant un problème d'urgence quel que soit le « substratum ».

E. — Pour notre part.

Nos constatations rejoignent celles de DAUMEZON, en particulier en ce qui concerne les états d'agitation symptomatiques d'une psychose délirante ancienne, au tableau complexe où l'agitation n'est en rapport ni avec un vécu délirant, très anxieux, très actuel ; ni avec un désordre thymique isolé, franc ; ni avec une cause compréhensible et vécue lucidement comme la mesure d'internement : c'est le cas des bouffées d'agitation des P.H.C. ou des schizophrénies en poussée évolutive.

III. — Autres effets symptomatiques de l'haloanisone.

1. — Agitation anxieuse des artério-scléreux.

Alors que les premiers expérimentateurs ont évité d'utiliser le produit Haloanisone chez le vieillard, plusieurs observations viennent d'être rapportées :

Il s'agit de sujets de 67 et 59 ans (MASQUIN) présentant un fond d'artério-sclérose cérébrale avec une grande instabilité anxieuse, ou de sujets de 76, 72, 83 ans (Mme BESSON-WALTER) [14] présentant des états de grande agitation, avec instabilité et agressivité sur fond de troubles vasculaires cérébraux et hypertension.

Dans tous les cas, l'Haloanisone permet un calme spectaculaire et la possibilité d'un transfert ou de la mise en œuvre d'une autre thérapeutique. Le produit, il est vrai, était associé à de *petites doses* de barbituriques ou de tranquillisant (méprobamate).

Action d'autant plus rapide que l'utilisation est précoce.

2. — Agitation alcoolique.

Des succès ont été obtenus par PARIENTE qui rapporte, entres autres, une observation spectaculaire où l'administration de 40 mg. d'Haloanisone a permis d'obtenir en 1 heure, la sédation complète d'un état d'agitation furieuse.

3. — Agitation chez les arriérés.

Effets également rapportés par PARIENTE et par DEBERDT (2 cas d'idiotie très agitée ont connu une remarquable sédation).

4. — Etats dépressifs.

Les états dépressifs paraissent réagir inégalement à l'Haloanisone qui, en tout état de cause, n'apparaît pas comme un thymoanaleptique.

— Nous avons eu, pour notre part, 2 succès mais aussi discutables l'un que l'autre : l'un parce que le malade s'était

amélioré de la même façon rapide et spectaculaire au bout de quelques jours d'hospitalisation avec diverses thérapeutiques ; l'autre parce que la participation réactionnelle — sinon utilitaire — aux troubles était importante.

Les succès généralement rapportés par les autres auteurs sont un peu du même ordre : il s'agit de dépressions d'involution, états dépressifs atypiques frustes, états mixtes.

IV. — Bilan des diverses expérimentations cliniques.

— La *voie* généralement retenue par les auteurs est la voie I.M. pour les états d'agitation, la voie orale pour les états chroniques. La voie I.V. tend à être abandonnée, étant donné la fréquence plus grande des incidents (nausées, vomissements, tendances lypothymiques) rencontrés dans ce mode d'administration.

— La plupart des auteurs ont utilisé le produit en *cure courte*, à visée symptomatique, avec des doses moyennes de 80 à 100 mg. pro die. Dans les psychoses chroniques, les doses utilisées sont variables :

45 à 50 mg. paraissant suffisantes pour les uns ;

120 à 200 mg. nous paraissant souvent profitables.

— D'une façon générale, la *tolérance* du produit est remarquable, aussi bien chez le vieillard que chez le grand agité ou, à forte dose, chez le chronique. Les incidents exceptionnels de nausées sont transitoires et ne doivent pas conduire à interrompre le traitement.

— *L'efficacité* du produit apparaît encore comme tout à fait imprévisible et il faudra attendre la poursuite de nombreuses expérimentations pour la définir et l'orienter. Elle est imprévisible, aussi bien pour les états d'agitation où elle peut être spectaculaire et transitoire ou nulle, que pour les psychoses chroniques où elle peut être efficace, rapidement ou à long terme, ou nulle si ce n'est aggravante.

DEBERDT et nous-même, rapportons des observations où toute interruption du traitement d'entretien entraîne le retour du malade à l'état antérieur. Ceci est complété par la remarquable tolérance qui autorise les cures ambulatoires sans difficultés.

— De toute façon, tous les auteurs s'accordent à reconnaître le remarquable *pouvoir potentialisateur* de l'Haloanisone qui, associé à une faible dose de psycholeptique, gardénal, tranquilisant (Méprobamate) ou neuroleptique (Phénothiazine ou Halopéridol) entraîne une sédation fidèle et remarquable de l'agitation quel que soit son type.

— Il faut enfin signaler que des résultats intéressants ont été obtenus avec l'Haloanisone en Electroencéphalographie (MORIN [174]) et en Anesthésiologie (DELIGNE). Ces constatations sont encore pour la plupart inédites.

CONCLUSION DE L'ETUDE PSYCHOPHARMACOLOGIQUE DE L'HALOANISONE

L'Haloanisone, nouvelle butyrophénone pipérazinée qui nous a été proposée dans le courant de 1960, nous a donné l'occasion d'appliquer à son endroit un certain nombre de principes d'expérimentation psychopharmacologique.

A. — Au laboratoire.

Son action sédative, cataleptisante à forte dose, sur l'animal libre, confirmée et mesurée par son action sédative sur la souris IDPN, avec normalisation de la marche, permettait d'entrevoir des qualités neuroleptiques.

B. — En clinique.

Le produit se révélait actif sur certaines psychoses au point d'interdire toute observation en simple ou double-aveugle, et l'existence d'effets neurologiques secondaires, de type excitomoteur, confirmait ses qualités de psycholeptique neuroleptique.

C. — Une analyse plus fine.

Permet d'envisager une certaine complexité des effets neuroleptiques de cette nouvelle butyrophénone :

— Fortement *sédative* de l'agitation psychotique, fortement potentialisatrice des autres psycholeptiques, provoquant facilement la somnolence neuroleptique, elle évoque les phénothiazines sédatives du type de la chlorpromazine et de l'acépromazine.

— Ses propriétés *antihallucinatoires* particulièrement marquées la rapprochent de l'Halopéridol, avec lequel elle présente les analogies structurales que l'on connaît.

— Ses actions *excito-motrice* et *désinhibitrice* font songer, quoique à un degré moindre, à celles des phénothiazines pipérazinées (Thiopropérazine et Prochlorpémazine).

— Des phénomènes dysleptiques enfin, peuvent être évoqués. Les déviations éventuelles de l'activité mentale provoquées par la drogue devront être cependant revues à la lumière des conceptions de DELAY, et distinguées de la notion de « neurodyslepsie » proposée par les auteurs Belges, notion sujette à un certain nombre de critiques.

LA p. FLUORO-PHENYL-ETHYL-SULFONE (1)

L'expérimentation que nous venons de rapporter nous a permis d'illustrer l'attitude de l'expérimentateur devant un produit déjà étudié au laboratoire, déjà utilisé chez l'homme, et pour lequel se posait le problème d'une expertise différentielle proprement dite : précision de son activité d'une part, identification du mode général de cette activité d'autre part. C'est ainsi que nous avons pu conclure à sa qualité de neuroleptique d'actions complexes.

L'expérimentation que nous allons rapporter maintenant illustre deux aspects complémentaires : Etude d'un produit entièrement original au laboratoire, premières applications de ce produit en clinique humaine, d'une part et, d'autre part, mise en évidence de propriétés psycholeptiques non hypnotiques, non neuroleptiques mais tranquillisantes.

HISTORIQUE

C'est pas analogie avec la phénothiazine, insecticide connu, dont certains dérivés se sont révélés actifs sur le système nerveux central et psycholeptiques puissants que nous avons été amenés à étudier avec J. THUILLIER, G. THUILLIER et P. RUMPF [234] un certain nombre de sulfones aromatiques-aliphatiques, insecticides, et dont l'une d'entre elles (la phényl-éthyl-sulfone) avait montré des propriétés anticonvulsivantes mises en évidence par MERRIT en 1945 [165].

Nous avons, dans un premier temps, étudié systématiquement l'activité anticonvulsivante de chacun des termes d'une série de 13 sulfones (tableau XV) pour, dans un deuxième

temps, explorer les propriétés psycholeptiques éventuelles de celles qui s'étaient révélées les plus actives, lors de l'étude précédente (la p.chlorophényléthyl sulfone et la p.fluorophényléthyl sulfone) et, dans une troisième phase expérimentale, en clinique, la plus active et la moins toxique : la p.fluorophényléthyl sulfone.

Les premiers termes de cette série (de 2 à 8) avaient été préparés et étudiés comme insecticides par P. BARBIER et coll., les autres termes (1 et 9 à 12) ont été préparés par P. RUMPF et G. THUILLIER que nous tenons à remercier ici très vivement.

A. — ETUDE AU LABORATOIRE.

I. — Données chimiques.

La parafluorophényléthyl sulfone (p. F.E.S.) répond à la formule :



Il est à noter qu'avec l'introduction d'un atome de fluor dans le noyau aromatique est apparu un accroissement de la puissance et de la durée de l'action thérapeutique.

La p. F.E.S. se présente sous forme de cristaux blancs, fondant à 40° , insolubles dans l'eau. Pour les essais pharmacologiques, on a solubilisé le produit dans un mélange de tween-eau (40 % de Tween 80).

II. — Données pharmacologiques générales

I. — Toxicités.

a) TOXICITÉ AIGUE : elle a été calculée par la classique méthode de KAHRBER [127] :

— *sur la souris* (groupes homogènes d'animaux de 20 g. environ) :

DL 50	IV	320 mg/kg	± 12
	IP	550 mg/kg	± 27
	PO	850 mg/kg	± 35

— *sur le lapin* :

DL 50	IV	110 mg/kg	± 15
-------	----	-----------	------

Cette toxicité peut être comparée :

— D'une part, avec les principaux antiépileptiques utilisés en thérapeutique : vis-à-vis de ceux-ci la p FES présente une toxicité voisine de celle de la primaclone (mysoline). Elle apparaît près de trois fois moins toxique que le phénobarbital et la phénytoïne (Tableau XVII).

— D'autre part, avec celles des principaux psycholeptiques non hypnotiques : vis-à-vis des neuroleptiques, elle se situe aux alentours de la thiopropérazine (soit près de 2 fois moins toxique que la lévomépromazine par exemple ; vis-à-vis des tranquillisants, elle se montre voisine de celle du phénaglycodol (soit près de 2 fois moins toxique que le carbamate de méthyl pentynol par exemple) (Tableau I).

b) TOXICITÉ CHRONIQUE :

— On a d'abord utilisé 3 lots de 10 rats d'un poids moyen de 140 g.

Le *lot I* recevant la nourriture habituelle (lot témoin).

Le *lot II* reçut 300 mg/kg. par jour et per os :

1 mourut après 2 jours d'administration du produit ;

2 moururent après 7 jours d'administration du produit ;

1 mourut après 10 jours d'administration du produit.

Les 6 survivants reçurent encore 4 jours du produit et ne présentèrent après l'arrêt du traitement aucun incident.

Le *lot III* reçut 100 mg/kg par jour, per os, pendant 45 jours.

Aucun décès ne survint ni au cours ni au décours de l'expérience.

— On reprit cette expérience pendant une beaucoup plus longue durée (plus de 6 mois). Les rats supportèrent sans modi-

fication de la formule sanguine, la dose de 100 mg/kg per os, par jour.

L'intégrité des viscères des animaux de ce lot fut vérifiée par examen anatomo-pathologique.

— La courbe pondérale a graduellement suivi le même tracé pour les lots n° 1 et 3 :

167 g., soit + 27 g. pour le poids moyen des rats du lot I.

171 g., soit + 29 g. pour le poids moyen des rats du lot III.

a) *Action sur le système nerveux autonome :*

L'action de la p FES a été recherchée sur :

— L'hypertension provoquée par injection périphérique d'adrénaline.

— L'hypertension provoquée par occlusion des carotides.

— L'hypotension provoquée par la stimulation du bout périphérique du pneumogastrique.

Le produit n'exerce aucune action, tout au plus un ralentissement de la normalisation du tracé tensionnel, traduisant la dépression centrale provoquée par la drogue (tableau XIII).

2. — **Données pharmacologiques générales.**

b) *Action sur le centre vaso-moteur et T.A. :*

Chez le lapin, 30 mg/kg entraîne une hypotension marquée mais de brève durée (tableau XII).

c) *Action sur la respiration :*

A 30 mg/kg I.V., chez le lapin, diminution de l'amplitude respiratoire, ne persistant pas au-delà de 4 minutes.

d) *Potentialisation des hypnotiques :*

— *Technique :* on injecte à la souris une dose de p FES, par voie I.P., puis 20 minutes après une dose d'hypnotique à activité ultra-courte (le G 29 505), dose qui n'entraîne pas habituellement le sommeil.

L'expérience est réalisée sur des lots de 30 souris au moins.

— *Résultats :*

ANP 215 mg/kg IP	G 29505 mg/kg IP	Durée narcose
0	50	2 min.
50	50	7 min.
100	50	12 min.

Ces résultats peuvent être rapprochés de ceux obtenus dans des conditions identiques avec 4 autres termes de la série étudiée : la phényl-éthyl sulfone, la *p.chloro*-phényléthyl sulfone, la *p.chloro*-phényl-méthyl sulfone et la *p.chloro*-phényl-*chloro*-méthyl sulfone (tableau XVIII).

III. — Les tests fondamentaux.

1. — Activité anticonvulsivante.

Compte tenu de ce que l'on savait de l'activité anticonvulsivante de la phényl-éthyl sulfone [165], la recherche d'une activité protectrice éventuelle de la p FES a fait l'objet de nos premières études.

a) TECHNIQUES.

Nous avons utilisé les techniques décrites dans la première partie de ce travail :

— *Tests électriques :* à l'aide du stimulator de NETHELER et HINZ (courant rectangulaire de 80 imp/sec., 12,5 millisecondes par impulsion, intensité de 30 mA. provoquant une crise maximale à l'aide d'électrodes buccopharyngées et occipitales). Les résultats (+) admis ont été la suppression totale de la crise convulsive, l'animal ne réagissant plus au passage du courant que par un sursaut.

— *Tests chimiques :*

— Crises cardiazoliques chez le lapin selon la technique classique (I.V. rapide dans la veine marginale de l'oreille de 25 mg/kg de pentétrazol en solution à 10 %).

— Crises cardiazoliques chez la souris, selon la technique de CHEYMOL et THUILLIER [37], (injection IP de 100 mg/kg de

pentetrazol entraînant chez l'animal non protégé une crise convulsive 100 % mortelle, en 15 à 20 minutes).

Crises strychniques chez la souris (injection IP de 1.5 mg/kg de sulfate de strychnine entraînant, en l'absence de protection, une crise généralisée mortelle dans 85 % des cas).

b) Résultats.

Ils font l'objet du tableau XVI.

Il est intéressant de noter que les résultats positifs exigés pour être retenus sont particulièrement sévères :

- Suspension de toute crise tonique et clonique, remplacée par un simple sursaut pour le test électrique.

- Particulière brutalité du test au cardiazol chez la souris.

- Exigence de 100 % de protection à la crise strychnique.

La p. FES apparaît donc *experimentalement* comme un anticonvulsivant très actif, en particulier vis-à-vis de la crise électrique du rat, ce dont rendent bien compte les tableaux comparatifs :

1° Avec les *anticonvulsivants usuels*. La p. FES se situe avec le phénalglycodol aux environs de la phénacémide, avec une dose minima active double de celle du phénobarbital et moitié de celle de la primaclone (mysoline) (tableau XVII).

2° Avec les *autres sulfones* de la série étudiée. On obtient avec la p. FES une protection de l'ordre obtenue avec la *phényl*-éthyl sulfone (dérivé étudié par Muraï) et la p. *chloro*-phényl-éthyl sulfone aux mêmes doses, mais la p. FES présente une action beaucoup plus prolongée (dépassant 6 heures) vraisemblablement en relation avec l'existence de fluor dans sa formule chimique. Il est intéressant de noter que l'activité anticonvulsivante apparaît chez les phényl-éthyl et phényl-méthyl sulfone non substituées sur le radical aliphatique [234].

En outre, elle est caractérisée par une polyvalence d'action à l'égard des divers types de crises expérimentales, contrairement à certains autres antiépileptiques qui ne sont efficaces qu'à l'égard d'un seul test.

Une deuxième remarque mérite l'attention : l'observation des manifestations provoquées par le test électrique nous a montré que les animaux qui recevaient un courant inadéquat

(soit par la forme, soit par la fréquence, soit surtout par l'intensité) présentaient une brève secousse musculaire généralisée, suivie d'une ébauche de fuite, et surtout d'une *agressivité extrême*, le rat se dressant sur ses postérieurs en « boxeur », sautant volontiers pour attaquer l'expérimentateur, refusant toute approche. Dans les mêmes conditions expérimentales, les rats ayant reçu de la p. FES à la dose protectrice, restent dociles, *indifférents* et se laissent manipuler facilement.

C'est là le premier aspect d'un effet psycholeptique du produit.

2. — Action sur le comportement animal.

a) A l'observation directe sur l'*animal laissé en liberté* on note :

— Chez le rat *P.O.* : une diminution de la motricité à partir de 50 mg/kg, avec apparition de docilité. Il n'a cependant pas été retrouvé de phénomènes cataleptiques même ébauchés.

— Par voie *I.P.*, à partir de 100 mg/kg, on obtient un état d'obnubilation proche du sommeil, mais toujours réversible sous l'action des stimuli banaux.

b) Action sur l'*animal agité* :

— *Technique* : On a utilisé les souris IDPN, telles que nous les avons décrites dans la première partie de ce travail, et selon la technique de J. THUILLIER [77], [225], [233]. L'injection par voie *I.P.* de p. FES, à raison de 75 mg/kg entraîne un arrêt des mouvements de course circulaire persistant pendant 30 minutes. L'animal, immobile, se livre à quelques soins de toilette. On peut reconnaître sur le tracé reproduit au tableau XIV, en A : l'enregistrement qualitatif de l'amplitude des mouvements, en B : le tracé quantitatif de la fréquence des impulsions recueillies par le totalisateur de FLEISCH.

La sédation ne s'accompagne pas de sommeil, par contre les stimuli nociceptifs provoquent de nouveau « la valse » de la souris, sans qu'on puisse observer ni ataxie ni normalisation de la marche.

IV. — Conclusions.

1. — Tests différentiels.

Les tests que nous avons proposé de retenir comme discriminatifs, appliqués à la p. FES, fournissent les données suivantes :

- a) *Toxicité* : DL 50 souris P.O. : 850 mg/kg
 - soit 2 fois moins que 4560 RP et C M P
 - de l'ordre du 7843 RP et du phénaglycodol
 - 2 fois plus que 6140 RP.

- b) *Comportement de l'animal isolé laissé en liberté* :

- Sédation de la motricité spontanée à partir de 50 mg/kg P.O.
- Pas d'effet cataleptisant ni ataxisant.
- Tranquillisation de l'agressivité.

- c) *Comportement de l'animal artificiellement agité* (souris IDPN) :

- A partir de 25 mg/kg I P.
- Sédation de l'agitation, sans normalisation de la marche en réponse aux stimuli nociceptifs.

- b) *Activité antiémétique* :

- Non retrouvée.

- e) *Activité anticonvulsivante* :

- Très importante sur tous les modes de crises provoquées.
- Sur la crise électrique :
 - de l'ordre de la phénacémide ;
 - moitié du phénobarbital ;
 - double de la primaclone.

2. — Interprétation théorique.

a) Si l'ensemble des données pharmacologiques, en particulier l'action sur les divers systèmes est nécessaire pour la bonne conduite de l'expérimentation clinique ultérieure.

b) Les données précédentes permettent de dire que la p. fluoro-phényl-éthyl sulfone :

— Est un anticonvulsivant expérimental très puissant.

— Présente des propriétés psycholeptiques, étant donné son action sédative sans effet narcotique, son pouvoir potentialisateur des hypnotiques.

— De type *tranquillisant*, car ne possédant ni les propriétés des neuroleptiques (absence d'effets cataleptiques, de normalisation de la souris IDPN, d'effets antiémétiques, entre autres), ni celles des hypnotiques, elle entraîne, par contre, une importante sédation de l'agressivité des rats après crise électrique subliminale.

3. — Conséquences pour les essais cliniques.

— La p. FES mérite d'être proposée aux essais cliniques :

— Compte tenu du rapport satisfaisant de la DE 50 sur la DL 50.

— De la bonne tolérance chronique chez l'animal.

— De son activité psychopharmacologique.

— La voie injectable sera difficilement utilisable étant donné la médiocre solubilité de la substance.

— On peut s'attendre à des effets vis-à-vis des diverses manifestations cliniques de l'épilepsie (crises et troubles psychiques) et des manifestations anxieuses et agressives en général.

— La formule du dérivé, par la présence de Fluor et de Soufre dans la même molécule permet d'envisager la possibilité d'effets sur le métabolisme général.

ESSAIS CLINIQUES

Les essais ont été faits dans le Service du Docteur BOITELLE (à Perray-Vaucluse, puis à Maison-Blanche), à la Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale (Professeur Jean DELAY) et au Centre Neuro-Chirurgical de l'Hôpital Sainte-Anne (Docteur G. MAZARS).

I. — Présentation du produit ; doses et voies.

Formes.

Le produit nous a été fourni d'abord en cachets à 0,10, puis à 0,30, ensuite en dragées aux mêmes dosages. Les cachets présentaient l'inconvénient de présenter, en grande quantité, une odeur désagréable, évoquant l'anhydride sulfureux. Le conditionnement du produit en dragées a complètement supprimé ce léger défaut et les malades n'ont plus jamais témoigné la moindre réticence, ni au moment de l'administration, ni dans les heures suivant la prise de la drogue.

Il n'existe pas actuellement de forme injectable. C'est là une autre difficulté due aux conditions de solubilité du produit (insoluble dans l'eau s'il est soluble dans l'éther et l'alcool).

Ces caractéristiques regrettables n'ont pas permis de juger son action éventuelle sur les états d'agitation ou les malades opposants. En ce qui concerne les hypochondriaques et les anxieux, il est à remarquer que les malades sont paradoxalement, très souvent, les premiers à réclamer l'administration de produits nouveaux ou de caractère désagréable.

Rythme d'administration.

Il s'est rapidement orienté vers le type de cure que nous appellerons «*tranquillisante*» par opposition à la cure «*neuroleptique discontinue*» : atteinte progressive en quelques jours de la dose de traitement, maintenue en plateau pendant de longues durées et interrompues progressivement. Il est à noter à ce sujet que la dose active de ces types de drogues se situe souvent entre des limites assez étroites, contrairement aux neuroleptiques dont la posologie est essentiellement variable selon les cas d'espèce (ex. Méprobamate, Hydroxyzine, etc...).

Dose

La dose utile semble comprise entre 0,30 et 1,20.

Si le produit a été utilisé seul dans toutes les indications névrotiques et psycholeptiques pures, il est évident qu'il n'a pu être utilisé que par *substitution progressive* chez les épileptiques, afin d'éviter tout risque d'apparition d'état de mal ou de recrudescences de manifestations pathologiques nuisibles au malade.

Au stade actuel de l'expérimentation, il n'a pas été utilisé de *placebos* mais, par contre, chaque fois que cela a été possible, on a pratiqué *la contre-épreuve* en supprimant le produit pendant une période donnée pour la rétablir ensuite.

Durée d'administration.

Elle a varié entre 15 jours et 4 mois (3 cas). En cas d'inactivité du produit au bout de 15 jours, celui-ci était arrêté.

II. — Matériel clinique.

Il a été choisi selon les principes énoncés dans la deuxième partie de ce travail. Toutefois, une place particulière a été faite aux *épileptiques*, étant donné les propriétés expérimentales anticonvulsivantes particulièrement remarquables de la p. FES.

Les observations comprennent ainsi :

- des épileptiques ;
- des psychoses chroniques (pas de psychoses aiguës par suite de l'absence actuelle de voie injectable) ;
- des états névrotiques ;
- des manifestations psychosomatiques.

III. — Observations cliniques.

Nous rapporterons dans un premier temps quelques observations cliniques significatives, choisies parmi les 76 malades de la première série d'essais, avant d'analyser les différents effets du produit.

OBSERVATION n° 40.

P... Mireille, 32 ans.

Internée pour la première fois en février 1937 pour arriération mentale et troubles du caractère. Comitialité à crises rares, apparue peu après et traitée par Gardénal (0,15) et Dihydan (2).

Réinternée à la suite d'une permission de longue durée, par suite de l'importance de ses *troubles caractériels* qui persistent, dans le Service, malgré Gardénal et Dihydan.

Reçoit alors en plus de son traitement : 0,30 de p. FES.

En 8 jours, se montre détendue, se réadapte à la vie du Service, travaille.

On essaye de diminuer Gardénal et Dihydan, mais apparaissent des équivalents moteurs qui conduisent au maintien de ces drogues.

On supprime à plusieurs reprises le produit et, à chaque fois, la malade redevient rapidement irritable et coléreuse.

La malade peut bénéficier finalement d'une permission d'essai, puis d'une sortie, sous traitement ambulatoire de p. FES.

OBSERVATION n° 42.

G... Jeanine, 26 ans.

Internée en 1951 pour débilité mentale et épilepsie évoluant depuis plusieurs années. Aggravation progressive des crises qui, en 1955, deviennent bi ou tri-hebdomadaires.

Un traitement par Gardénal, Tartrate borico-potassique et Dihydan, diminue la fréquence des crises mais la malade devient très agressive, grossière, violente, paresseuse.

On remplace alors, en octobre 1958, le tartrate B.P. par 0,20 de p. FES. Dans la semaine qui suit, la malade se montre plus calme, quoique un peu excitée le soir et bientôt calme et sociable.

Une interruption du traitement est suivie d'une réapparition de l'agressivité puis d'un épisode confusionnel avec délire de persécution et éléments mystiques. La reprise de l'administration de p. FES, associée au Gardénal (qui n'avait pas été supprimé) est marquée par un retour rapide du calme et de la sociabilité.

OBSERVATION n° 44.

G... Josiane, 16 ans.

Entrée dès l'âge de 8 ans à la Fondation Vallée pour arriération mentale profonde, agitation, opposition, crises épileptiques avec incontinence sphinctérienne. Son état n'est amélioré ni par Gardénal, auquel on associe successivement Dihydan, Epiclase et Largactil.

En novembre 1958, on supprime Epiclase et Largactil que l'on remplace par 0,30 de p. FES. Le rythme des crises n'est guère influencé ni dans un sens ni dans l'autre, mais l'amélioration caractérielle est manifeste avec, en particulier, disparition *des réactions de morsures* qui étaient très fréquentes.

A la suppression du produit, la malade recommence à mordre et s'arrête lorsque le traitement est repris ; cette relation a pu être vérifiée à plusieurs reprises.

OBSERVATION n° 47.

M... Germaine, 37 ans.

Entre dans le Service en 1953 pour séquelles d'encéphalite infantile avec comitialité. Se comporte comme une petite débile turbulente et impulsive, aux réactions caractérielles imprévisibles : agressivité, alternant avec démonstrations affectueuses, agitation anxieuse.

Elle est traitée par Gardénal, Epiclase, Sédantoïnal et Diamox, sans stabilisation du comportement.

L'administration de p. FES permet de supprimer *tout traitement autre que le Gardénal*, tandis que le caractère se stabilise, la sociabilité s'installe.

La suppression du traitement, à titre de contre-épreuve, est suivie d'une période d'agitation avec tentative de suicide par strangulation.

OBSERVATION n° 52.

L... Elizabeth, 52 ans.

Epileptique depuis l'âge de 6 ans. A la suite d'une augmentation de la fréquence de ses crises, de l'installation de perturbations caractérielles (colères), de préoccupations hypochondriaques très marquées, elle est internée en 1958. Elle se présente, à son entrée, très ralentie et la viscosité psychique est au premier plan.

0,50 de p. FES est ajouté au traitement de Gardénal, Dihydan, Mysoline et permet bientôt la suppression de ces deux derniers médicaments, tandis que les troubles du caractère s'amendent, la malade beaucoup moins visqueuse ne se plaint plus d'idées hypochondriaques.

La contre-épreuve est, là encore, positive.

OBSERVATION n° 55.

G... Maurice, 49 ans.

Epilepsie à crises rares, à manifestations psychiques prédominantes : adhérent et visqueux, il n'éclatait pas moins en colères clastiques et en scènes de jalousie morbide (poursuivant sa femme avec un couteau).

Interné en 1953, il sortait en 1956 à la demande de sa femme, étant amélioré par un traitement de Gardénal, Mysoline, Dihydan qu'il continue à prendre régulièrement.

En septembre 1958, à la suite de difficultés de travail et malgré son traitement, il présente une nouvelle phase d'agitation avec anxiété, instabilité très vive, manifestations clastiques. L'internement est de nouveau envisagé, mais on lui donne au préalable 0,60 de p. FES, en cure ambulatoire. En moins d'une semaine, les troubles s'amendent et l'épouse ne donne plus suite à sa demande d'internement.

OBSERVATION n° 12.

L... Jeanne, 35 ans.

Internée pour un syndrome psychonévrotique avec petites obsessions multiples, anxiété diffuse, insomnie, idées de jalousie.

En 6 semaines, avec 0,60 de p. FES, sédation de l'anxiété et, par l'intermédiaire de cette sédation, des préoccupations jalouses.

OBSERVATION n° 19.

P... Andrée, 42 ans.

Angoisse digestive et respiratoire, insomnie, inquiétude diffuse.

Traitée 1 mois à 0,90 par jour, à la p. FES, on assiste à la disparition de tout le syndrome anxieux.

OBSERVATION n° 35.

Arriération mentale avec gros troubles du comportement. Pas de signes d'épilepsie, violent avec les autres malades, déchireur et *mordeur*.

Traité un mois à 0,30. Beaucoup plus calme, ne déchire plus ni ne mord.

Echecs

.....

OBSERVATION n° 9.

L... Roland.

Schizophrénie avec épisodes fréquents d'anxiété, refus d'aliments, insomnie. Aucun changement avec 0,90 g. de p. FES.

OBSERVATION n° 20.

G... Monique.

Dépression chronique avec idées de suicide, auto-accusation, anxiété.

Aucun changement à 0,90 g.

OBSERVATION n° 26.

B... Edmond.

Psychonévrose obsessionnelle avec préoccupations métaphysiques et obsessions au suicide.

Aucun changement avec 1,20 g.

OBSERVATION n° 73.

J...

Paraphrénie d'évolution très ancienne. Confabulation sur fond démentiel. Sédation motrice notable, somnolence, aucune modification du tableau mental.

OBSERVATION n° 76.

B...

Psychose hallucinatoire chronique d'évolution ancienne.
Aucune modification.

IV. — Les effets.

1. — Effets thérapeutiques.

Les observations de BOITELLE [20], de DEREUX et de nous-mêmes sont très concordantes :

- action psycholeptique indiscutable ;
- action ++ sur les troubles caractériels des épileptiques ;
- action + sur les syndromes psychomatiques ou la composante anxieuse des syndromes névrotiques ;
- inactivité sur les syndromes psychotiques ;
- les états d'agitation psychomotrice n'ont pu malheureusement être traités par absence de forme injectable.

a) TROUBLES CARACTÉRIELS DES ÉPILEPTIQUES.

L'étude pharmacologique laissait prévoir cette activité, mais contrairement à notre attente, ce ne sont pas les crises (activité anticonvulsivante pure) mais les troubles caractériels et, en particulier, ceux très particuliers qui se développent avec la raréfaction des crises sous l'influence des thérapeutiques classiques.

La p. FES possède cependant une bonne *activité clinique antiépileptique* puisqu'elle peut être substituée dans la majorité des cas, à tous les médicaments classiques (Hydantoïnes, Oxazolidines, Acylurées) associées au Gardénal, ce qui est loin d'être le cas de tous les dérivés proposés [24]).

L'activité à l'égard des *troubles caractériels*, surtout sur fond d'arriération ou de débilité, est majeure, explicitée par les observations 44, 47, 52, 55 que nous venons de rapporter.

La *contre-expérience*, fournie par l'aggravation du tableau à la suppression du produit, est très généralement retrouvée (Observations 40, 42, 44, 47, 52).

b) ETATS PSYCHOTIQUES.

— L'action sur les *psychoses aiguës* ne pourra être étudiée que lorsqu'il existera une forme injectable.

— Les *psychoses chroniques* ne réagissent pas à la p. FES. Encore faudra-t-il préciser si la drogue ne possède pas une certaine activité sur les bouffées d'agitation anxieuse, symptomatiques de poussées évolutives. Quant aux phénomènes psychosensoriels ils restent inchangés.

c) ETATS NÉVROTIQUES.

— Ils ne réagissent que peu dans nos observations, en dehors de la composante anxieuse, ce qui est très général à l'action des psycholeptiques sur ces états, et des tranquillisants en particulier.

d) LES INDICATIONS PSYCHO-SOMATIQUES.

Semblent représenter une bonne indication et cela n'est pas pour nous surprendre. Les effets devront être précisés par une série d'observations double-blind avant de permettre tout jugement définitif.

e) BILAN DES EFFETS THÉRAPEUTIQUES.

— C'est à BOITELLE que l'on doit la première statistique, portant sur plus de 70 cas des effets thérapeutiques de la p. FES.

— Les résultats fournis par cet auteur sont traduits de la façon suivante :

- +++ Rémission complète ;
- ++ Rémission incomplète ;
- + Amélioration symptomatique ;
- 0 Effets nuls ou douteux.

— Ils peuvent être résumés ainsi :

A. — *Affections autres que l'épilepsie :*

a) Dépressions mélancoliques :	2 cas :	0 = 2			
b) Etats dépressifs anxieux :	4 cas :		+	= 4	
c) Syndromes obsessionnels :	3 cas :	0 = 2	+	= 1	
d) Troubles caractériels en dehors de l'épilepsie (arriération mentale, syndrome des traumatisés crâniens, etc...).	8 cas :		+	= 2	++ = 6
e) Troubles psychosomatiques :	18 cas :	0 = 2	+	= 2	++ = 9 +++ =
Total ...35 cas :		0 = 6	+	= 9	++ = 15 +++ =

B. — *Epileptiques (23 cas) :*

— Les malades traités par l'auteur étaient internés depuis plusieurs années et présentaient, associés, des crises fréquentes et des troubles du caractère très importants.

— Les résultats sont donnés d'une part vis-à-vis du rythme des crises, d'autre part vis-à-vis des manifestations caractérielles.

a) *Effet vis-à-vis des crises :*

— La substitution avec succès de tout antiépileptique autre que le Gardénal par la p. FES est considérée comme un résultat ++.

++ 20 cas
0 3 cas

b) *Effets vis-à-vis des troubles du caractère :*

++ 17 cas
+ 2 cas
0 4 cas

c) *Effets sur l'E.E.G.*

— 18 de ces malades n'ont pas présenté de modifications notables de leur tracé.

— Pour 5 d'entre eux, une amélioration importante du tracé a été observée avec diminution des paroxysmes électriques et des rythmes rapides, réalisant les enregistrements les plus satisfaisants obtenus depuis le début du traitement de ces malades pour comitialité.

2. — Effets psychiques propres au produit.

Il ne semble pas en exister.

Le sentiment d'asthénie sans tonalité dépressive est commun à la plupart des psycholeptiques et traduit l'effet purement dépresseur sur le Système Nerveux Central.

3. — Effets neurologiques.

Ils n'ont pas été retrouvés.

4. — Effets secondaires végétatifs.

Le produit est parfaitement toléré.

Quelques malades se sont plaints d'éructions désagréables avec odeur de soufre et goût fétide. L'administration du produit, au cours des repas, pallie ces inconvénients ; la forme dragéifiée semble d'ailleurs avoir résolu le problème.

Il n'existe pas de modifications tensionnelles, respiratoires.

Un cas d'impuissance (Obs. 72) durant le traitement et cédant avec la suppression du produit.

5. — Contrôles biologiques.

Il a été systématiquement pratiqué : Hémogramme, culot urinaire, bilan hépatique, au début et à la fin de chaque traitement.

Il n'a été noté aucun signe d'atteinte des fonctions ainsi surveillées.

CONCLUSIONS DE L'ETUDE PSYCHOPHARMACOLOGIQUE DE LA p. FLUORO-PHENYL-ETHYL-SULFONE

La p. FES, sulfone mixte aromatique, aliphatique, nous a été proposée en 1958, peu après sa synthèse.

a) *Au Laboratoire* : Elle s'est révélée comme une drogue possédant une *activité anticonvulsivante* puissante à l'égard de tous les tests expérimentaux utilisés et une *activité psycholeptique*, non hypnotique, non neuroleptique, de type tranquillisant.

b) Ces données ont été confirmées par les *essais cliniques* au cours desquels la p. FES a fait montre d'effets thérapeutiques importants, d'une part dans le traitement des *crises convulsives* (pouvant être substituée à tous les antiépileptiques autres que le phénobarbital), d'autre part, dans celui des *troubles caractériels graves* (en rapport ou non avec une comitialité) et des *états d'anxiété* (accompagnés ou non de manifestations psychosomatiques).

c) L'originalité de la p. FES réside dans le contraste de ses effets au laboratoire où elle apparaît avant tout comme un anticonvulsivant, et en clinique où elle est essentiellement un tranquillisant.

Ceci conduit à envisager une nouvelle classe possible de tranquillisants : aux côtés des dérivés des hypnotiques mineurs, des antihistaminiques, des dépresseurs médullaires, etc... (cf. Tableau IV), pourraient prendre place des « dérivés des antiépileptiques ».

Pour vérifier cette hypothèse, il serait intéressant de reprendre, pour la recherche d'effets psycholeptiques tranquillisants éventuels, les dérivés qui, anticonvulsivants puissants au laboratoire, ont été abandonnés devant la discrétion de leur activité antiépileptique lors des essais thérapeutiques.

Quoi qu'il en soit, cette première étude de la p. FES ne représente que le temps initial du dialogue psychopharmacologique. La mise en évidence de propriétés tranquillisantes en clinique implique que la drogue soit l'objet d'une nouvelle expérimentation, chez l'animal, en faisant appel aux techniques de conditionnement et aux névroses expérimentales, chez l'homme, en utilisant la méthode dite du « double-aveugle ».

CONCLUSIONS

I. — La classification psychopharmacologique adoptée dans ce travail est celle de Jean DELAY, généralement utilisée tant par les cliniciens que par les pharmacologues et basée sur les types de comportement induit. On sait que cette classification distingue les psychotropes en trois groupes :

- les *psycholeptiques* qui dépriment l'activité mentale ;
- les *psychoanaleptiques* qui excitent cette activité ;
- les *psychodysleptiques* qui la dévient.

Le groupe des psycholeptiques comprend lui-même trois sous-groupes :

- les *hypnotiques* à action somnifère prédominante ;
- les *neuroleptiques*, caractérisés par la production d'effets secondaires neurologiques ;
- les *tranquillisants*, doués d'effets psycholeptiques, sans activité hypnotique ni neuroleptique.

II. — Nous nous sommes proposés d'étudier les critères permettant de différencier « Neuroleptiques » et « Tranquillisants » et nous pensons, à la lumière d'une analyse critique systématique, que les épreuves discriminatives exigibles pour la caractérisation de ces médicaments peuvent être schématisées comme suit :

A. — Au laboratoire.

a) Les études de *toxicité animale* (à propos desquelles il faut insister sur l'importance du rapport : dose efficace sur dose léthale, et sur la vanité de toute extrapolation systématique de l'animal à l'homme.

b) *L'observation globale de l'animal laissé en liberté* s'attachant à la mise en évidence, non seulement de l'effet sédatif général commun aux psycholeptiques mais encore à la recherche soit de phénomènes cataleptiques (dont on connaît la relation avec l'activité de type neuroleptique), soit au contraire d'ataxie (plus généralement liée aux propriétés tranquillisantes).

c) *L'observation et l'enregistrement* du comportement anormal d'*animaux artificiellement agités*, dont un exemple de choix nous paraît être la souris IDPN chez laquelle les neuroleptiques exercent une action tout à la fois très sensible et très caractéristique.

d) L'étude des *effets antiémétiques*, au sujet desquels le parallélisme de fait avec l'activité neuroleptique est généralement admis.

e) L'étude des *propriétés anticonvulsivantes* qui, pour n'être pas habituellement considérée comme essentielle dans l'étude systématique des effets psycho-pharmacologiques, nous paraît cependant revêtir une certaine **valeur dans la recherche** de l'activité tranquillisante, venant ainsi contrebalancer le test précédent.

f) Nous pouvons également mentionner les *effets sur le conditionnement*, effets dont la valeur discriminative n'est plus à démontrer mais que nous n'avons pas retenus n'ayant pas eu l'occasion de les utiliser personnellement.

B. — En clinique.

a) La recherche systématique d'*effets psychomoteurs neurologiques* et végétatifs qui représentent l'un des aspects les plus originaux de l'activité clinique des neuroleptiques.

b) La recherche de l'*activité thérapeutique* vis-à-vis de *psychoses majeures*, en particulier de celles marquées (au premier plan) par un état d'excitation, des phénomènes délirants ou hallucinatoires.

III. — Pour contrôler la valeur des tests retenus, nous avons fait appel à l'expérimentation comparative de deux drogues qui nous avaient été personnellement confiées et qui se sont révélées opposables presque point par point. D'une part, celle d'une butyrophénone pipérazinée : la fluoro-méthoxy-phényl-pipérazine-butyrophénone ; déjà réputée comme un tranquilisant majeur possédant une activité remarquable vis-à-vis des états aigus d'agitation psychotiques, sans que son caractère de neuroleptique vrai ait été reconnu. D'autre part, une sulfone fluorée aromatique aliphatique : la fluoro-éthyl-phényl sulfone, pour laquelle notre étude pharmacologique permettait d'envisager en clinique — outre une activité antiépileptique — une activité psycholeptique susceptible de s'étendre aux psychoses majeures.

IV. — En ce qui concerne la *butyrophénone pipérazinée* (Haloanisone) que nous savions fortement antiémétique, nous avons pu provoquer chez le rat, à forte dose, des phénomènes cataleptiques et, à faible dose, chez la souris IDPN, une sédation caractéristique de l'activité anormale avec normalisation de la marche aux stimuli nociceptifs. L'étude clinique systématique de l'Haloanisone a mis en évidence la production très fréquente des phénomènes excito-moteurs, et surtout cénestopathiques, tandis qu'il se révélait actif sur un certain nombre d'états psychotiques, en particulier des bouffées délirantes hallucinatoires et des hébéphréno-catatonies d'évolution ancienne. Cette étude a permis de caractériser le produit comme étant un neuroleptique d'action complexe.

V. — Quant à la *sulfone fluorée* (p. FES), douée d'une forte activité protectrice à l'égard des crises convulsives expérimentales, elle exerce une action sédative particulière sur l'agitation furieuse du rat après choc électrique. La sédation de la souris IDPN est obtenue sans normalisation de la marche. En clinique, on n'observe pas d'activité manifeste à l'égard des crises comitiales elles-mêmes, mais une action remarquable vis-à-vis des troubles du comportement et du caractère du type tranquilisant.

VI. — Ainsi les critères que nous avons retenus nous ont donné satisfaction plus précisément dans le cadre limité de

l'expérimentation clinique initiale du produit, permettant d'aboutir rapidement à une première caractérisation des drogues proposées. Cette expérimentation clinique initiale — qui représente le premier temps de l'expertise psychopharmacologique proprement dite, est marquée par l'ouverture indispensable du dialogue entre le clinicien et le pharmacologue. Il apparaît souhaitable, sinon indispensable, que grandisse le nombre des médecins se familiarisant à l'étude simultanée des deux types de technique : clinique et expérimentale.

Vu :

Le Président de la thèse :

Professeur J. DELAY.

Vu :

Le Doyen :

LÉON BINET

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

J. SARRAILH

TABLEAU I

TOXICITE COMPAREE DES PRINCIPAUX PSYCHOLEPTIQUES NON HYPNOTIQUES USUELS

DENOMINATION COMMUNE	MARQUE DEPOSEE	REFERENCE de RECHERCHE	TOXICITE AIGUE (DL 50 en mg/kg) (1)				TOXICITE CHRONIQUE PER OS (2)	DOSE THE- RAPEUTI- QUE USUEL- Le -en mg)
			I. V.	I. P.	S. C.	P. O.		
Chlorpromazine	Largactil	4560 RP	50 (S) 25 (R) 15 (L)			400-500 (L)	20-25(L)	100-600
Prochlorpérazine	Témentil	6140 RP	90 (S)		500 (S)	1000-1500	50	50-300
Alimérazine	Théralène	6549 RP	50 (S)			400-500(L)		300-600
Lévomépromazine	Nozinan	7044 RP	51 (S)	144 (S)		377 (S)	10	50-200
Thiopropérazine	Majeptil	7843 RP	70 (S)	129 (S)	500(S)	830 (S)	10-25 5-10(c)	10-100
Acépromazine	Flégicil	1522 CB	90 (S)		175(S)	270 (S)	20	50-200
Thioridazine	Melleril	T.P. 21	74 (R)			1060 (R)	10	300-800
Résérpine	Serpasil							5-15
Halopéridol	Halopéridol	R 1625	20 (S)	45 (S)	78 (S)		10	3-7
C.M.P.	N-Oblivon		340 (S)			400 (S)		400-600
Bénactyzine	Bénactyzine			100-150(R)(S)			5-10	2-10
Hydroxyzine	Atarax		45 (S)			1000 (R)	200	200-600
Azacyclonol	Frenquel		177 (S)			650 (S)		60-240
Méprobamate	Equanil							
	Procalmadiol		500 (S)	600-800(S)		1100-1500 S	500	1200-2000
Phénaglycodol	Sinforil			370 (S)		637 (S) 832 (R)		900-1800
Dioxyboranne	Clarnil	I.S.813		1600 (R) 3350 (S)			1500 S	
Méphénésine (Crésoxydiol)	Décontractyl							1000-3000
Chlorprothixen (Thioxanthène)	Taractan	Ro 40-403	28 (S)		140 S	100 (S)		90-500
Halooanisone	non commercialisé	2028 M.D.		82,5 (S)			5	
p-fluorophényl éthyl sulfone	non commercialisé	215 ANP	320 (S) 110 (L)	550 (S)		850 (S)	100 R	600-1200

- (1) suivant l'animal utilisé, la référence est donnée par les lettres S (souris) R (rat) L (lapin) (1)
 (2) a) à quelques exceptions près, l'animal utilisé est le rat - b) La dose mentionnée est celle en mg/kg, pro die, ne provoquant aucun phénomène d'intoxication après une observation de 30 à 100 jours au moins.
 (3) Ces doses sont données à titre comparatif, sont approximatives, et celles utilisées par les principaux auteurs dans des affections psychiatriques.

TABLEAU II

PRINCIPAUX DERIVES PHENOTHIAZINES

A effet sédatif prédominant :

- Chlorpromazine (Largactil).
- Lévomépromazine (Nozinan).
- Promazine (Spérine).
- Trifluopromazine (Vesprin).
- Acépromazine (Plegicil).

A effet désinhibiteur prédominant :

- Prochlorpémazine (Tementil).
- Thiopropérazine (Majeptil).

A effet tranquillisant prédominant :

- Alimémazine (Théralène).
- Thioridazine (Melleril).

A effet antihistaminique prédominant :

- Prométhazine (Phénergan).

A effet antiparkinsonien prédominant :

- Isothazine (Parsidol).
- Diethazine (Diparcol).

A effet antispasmodique prédominant :

- Aminopromazine (Lispamol).
- Méthopromazine (Mopazine).

TABLEAU III

LES PRINCIPAUX NEUROLEPTIQUES

I. — Phénothiazines :

— Chlorpromazine ...	{	— Structure méthylée.
— Méthopromazine ..		— Action sédatrice prédominante.
— Acépromazine		— Effet secondaire le plus fréquent : syndrome akinétique.
		— Indications de choix : états d'excitation et délires chroniques.
— Lévomépromazine .	{	— Structure méthylée.
		— La plus sédatrice des phénothiazines.
		— Activité particulière dans les états dépressifs anxieux.
— Prochlorpémazine .	{	— Structure pipérazinée complexe.
— Thiopropérazine ..		— Actions antipsychotique et désinhibitrice prédominantes.
		— Effets secondaires catatonisants et excito-moteurs.
		— Actives dans certaines schizophrénies.
— Alimémazine	{	— Action sédatrice.
— Thioridazine		— Rareté des syndromes secondaires neurologiques.
		— Activité tranquillissante notable.

II. — Résérpiniques :

— Résérpine	{	— Alcaloïdes.
— Réséripidine		— Effets secondaires hyperkinétohypertoniques.

III. — Butyrophénones :

— Halopéridol	{	— Effets neuroleptiques complexes.
— Haloanisone		— Effets secondaires excitomoteurs très fréquents.
— Tripéridol		— Activité particulière dans les psychoses hallucinatoires et les états d'agitation.

TABLEAU IV

CLASSIFICATION DES TRANQUILLISANTS SELON DES CRITERES
PHARMACODYNAMIQUES

Dérivés des *Hypnotiques mineurs* :

- Carbamate de méthylpentynol : C.M.P. (N. Oblivon).
- Méthylpentynol (Dormisone).
- Bromo-méthylpentynol (Placidorm).
- Ethylchlorvinol (Placidyl).

Dérivés des *Sympathicolytiques* :

- Hydergine.

Dérivés des *Antihistaminiques* :

- Bénactyzine.
- Hydroxyzine (Atarax).
- Prométhazine (Phénergan).

Dérivés des *Psychotoniques* :

- Azacyclonol (Frenquel).

Dérivés des *Curarisants et dépresseurs médullaires* :

- Méprobamate (Equanil, Procalmadiol).
- Phénaglycodol (Sinforil).
- Dioxyboranne (Clarmil).
- Méphénésine (Décontractyl).

Dérivés des *Neuroleptiques* :

- Alimémazine (Théralène).
- Thioridazine (Melleril).
- Chlorprothixen (Taractan).

TABLEAU V

CLASSIFICATION DES DROGUES PSYCHOTROPES
PROPOSEE EN 1958

par un groupe d'études de l'O.M.S. (1).

I. — *Tranquillisants majeurs* (ou Neuroleptiques) :

A) *Chlorpromazine et ses dérivés* :

- Chlorpromazine (Largactil).
- Trifluorpérazine (Vesprin).
- Perphénazine (Trilafon).

B) *Résérpine et ses dérivés* :

- Résérpine.
- Dérésérpine.
- Rescinnamine.

C) *Dérivés de la Benzoquinoléine* :

- Tétrabénazine.

II. — *Tranquillisants mineurs* :

A) *Dérivés de la Phénothiazine* :

- Promazine (Sparine).
- Prométhazine (Phénergan).
- Diéthazine (Diparcol).

B) *Dérivés du Benzhydryle* :

- Diphényldramine
- Captodiamine.
- Hydroxyzine (Atarax).
- Chlorcyclizine.

(1) Les produits cités le sont à titre d'exemple et leur liste n'a pas de valeur limitative.

III. — *Hypno-sédatifs et tranquillo-sédatifs :*

A) *Hypnosédatifs :*

- Phénobarbital (Gardénal).
- Amobarbital (Eunoctal).
- Pentobarbital.
- Ectylurée (Nostyn).

B) *Tranquillo-sédatifs :*

- Méphénésine (Décontractyl).
- Méprobamate (Equanil).
- Phénaglycodol (Sinforil).

IV. — *Antiacétylcholine à effets psychotropes marqués :*

- Hyoscine.
- Bénactyzine.

V. — *Médicaments stimulants (Psychoanaleptiques ou psychotoniques) :*

A) *Anciens :*

- Amphétamine.
- Méthylamphétamine.

B) *Récents :*

- Méthylphénidate de pipéradol.
- Iproniazide.
- Azacyclonol.

VI. — *Hallucinogènes (ou psychosomimétiques) :*

- Cocaïne.
- Marihuana.
- Mescaline.
- Diéthylamide de l'Acide Lysergique.

TABLEAU VI

EFFETS DES PRINCIPAUX NEUROLEPTIQUES ET TRANQUILLISANTS
VIS-A-VIS DES TESTS NON DISCRIMINATIFS

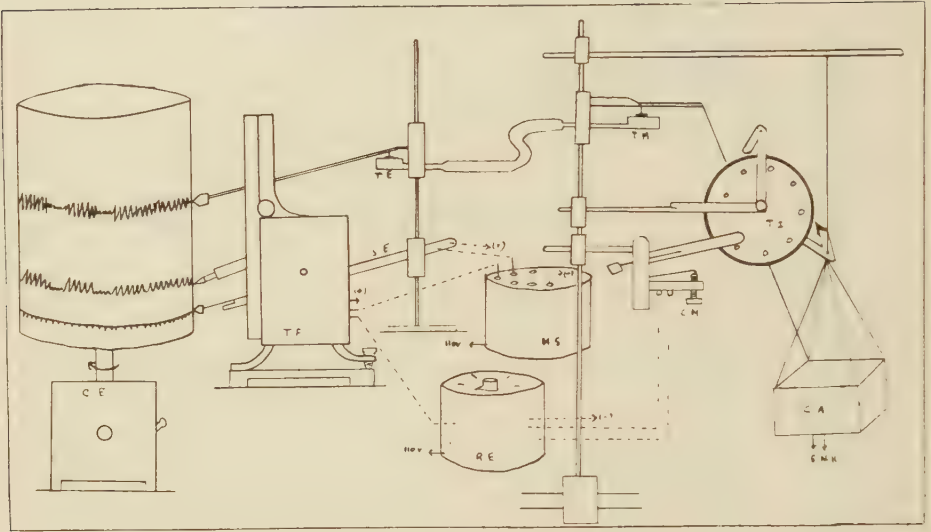
PRODUITS	Potentialisation des hypnotiques et des analgésiques	Interaction avec			Effets sur		
		Adré- naline	Acétyl- choline	Histamine	T.A.	Températ. corp.	Tonus
Chlorpromazine	+	—	—		—		—
Acépromazine	+	—			—		
Lévomépromazine	+	—		—	—	—	
Aliménazine	+	—		—	—	—	
Thioridazine							
Prochlorpérazine							
Thiopropérazine							
Réserpine	+				—	—	—
Halopéridol	+						
Azacyclonol	+						
Bénactazine	+						
Chlorprothixène	+	—	—		—	—	
C.M.P.	+	—	—				
Dioxyboranne	+						
Hydroxyzine	+						
Méphésine	+		—	—			
Méprobamate	+		—				
Phénaglycodol	+		—				

+ ou ++ stimulation, synergie ou potentialisation.

— ou — inhibition ou antagonisme.

Les effets douteux ou discutés n'ont pas été mentionnés.

TABLEAU VII



Légendes du schéma de montage des souris I D P N

De droite à gauche, on peut reconnaître :

- | | |
|----------------------------------|---------------------------------------|
| — CA : cage actographique. | — TM : Tambour manipulateur de MAREY. |
| — TI : totalisateur d'impulsion. | — TE : Tambour enregistreur de MAREY. |
| — CM : contact à mercure. | — SE : Signal électrique. |
| — RE : Relai. | — TF : Totalisateur de FLEISCH. |
| — MS : Moteur synchrone. | — CE : Cylindre enregistreur. |

— Les connexions électriques sont figurées en pointillé.

— Le signe + et — indiquent les contacts avec les bornes + et — d'une batterie de 6 volts, non représentée sur le schéma.

— Les signes 110 V. indiquent les contacts avec le secteur.

— Le signe S.N.H. indique les contacts avec les bornes d'un Stimulator de NETHELER et HINZ, permettant d'appliquer au plancher de la CA les stimuli nociceptifs.

TABLEAU VIII

LES « DIX REGLES DE NUREMBERG » (1947) [28].

1° Consentement du sujet pourvu de la capacité légale de consentir, sans contrainte d'aucune sorte, et avec connaissance détaillée de la nature et des risques de l'expérience. L'expérimentateur ne peut déléguer sa responsabilité dans ce domaine.

2° L'expérience doit être nécessaire et impossible à réaliser autrement.

3° Elle doit être préparée par des expériences animales et une étude approfondie de la question à l'étude.

4° Elle doit éviter toute souffrance et tout dommage non nécessaire.

5° Elle ne doit pas pré-supposer la mort ou l'invalidité du sujet, sauf dans le cas d'auto-expériences.

6° Les risques ne doivent pas excéder la valeur efficace réelle.

7° On doit s'efforcer d'éviter tout dommage éventuel.

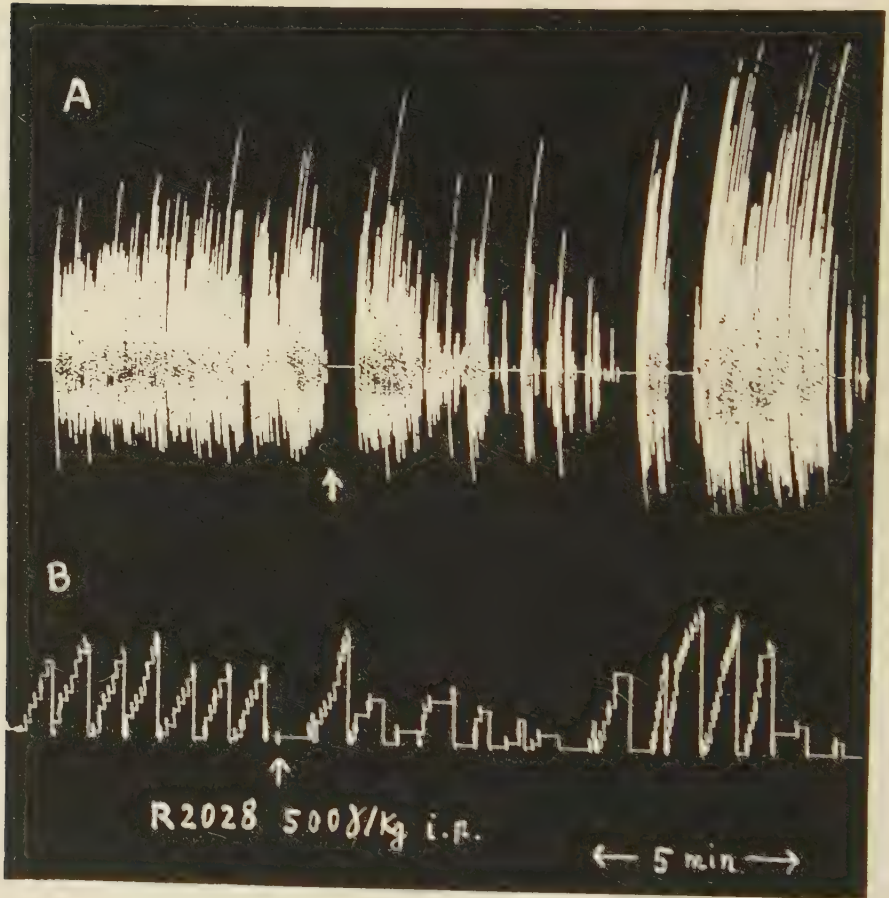
8° L'expérimentateur doit être qualifié.

9° Le sujet doit pouvoir interrompre l'expérience.

10° L'expérimentateur doit être prêt à interrompre en cas de danger possible.

TABLEAU IX

EFFETS DE L'HALOANISONE SUR L'ACTIVITE DE LA SOURIS IDPN.
Actographie

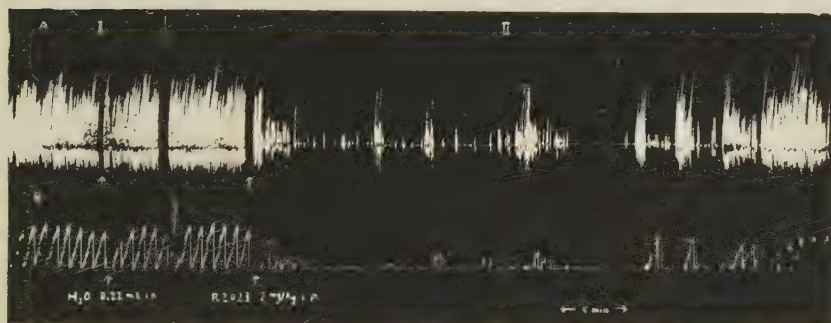


A : Enregistrement qualitatif.

B : Enregistrement quantitatif.

TABLEAU X

EFFETS DE L'HALOANISONE SUR L'ACTIVITE DE LA SOURIS IDPN.
Actographie

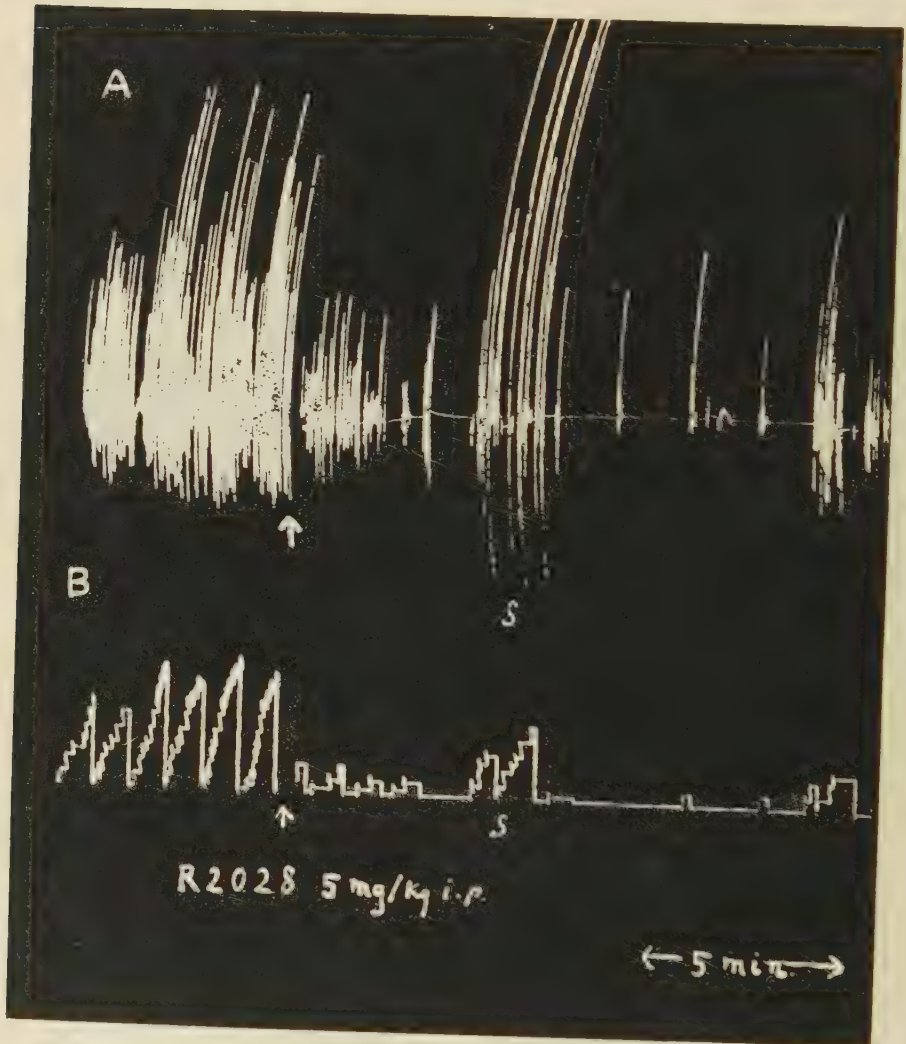


A : Enregistrement qualitatif.

B : Enregistrement quantitatif.

TABLEAU XI

EFFETS DE L'HALOANISONE SUR L'ACTIVITE DE LA SOURIS IDPN.
Actographie

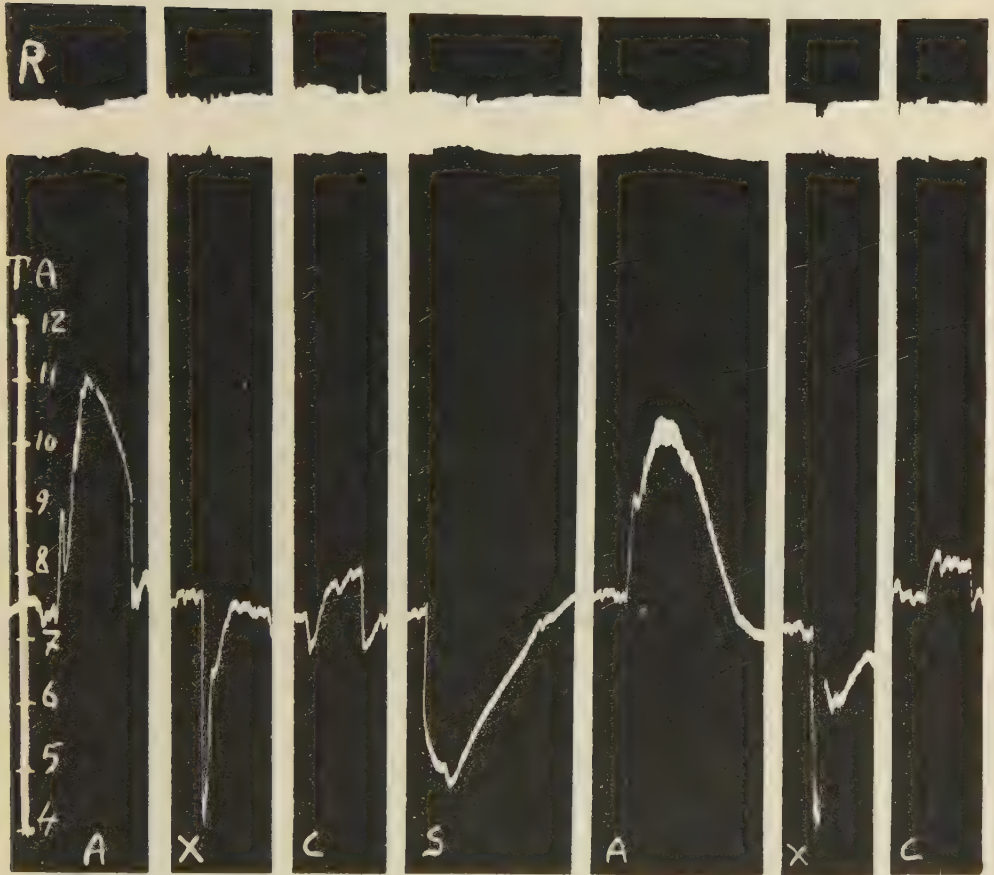


A : Enregistrement qualitatif.

B : Enregistrement quantitatif.

TABLEAU XII

EFFETS DE LA p. FES SUR LA T.A.
(Lapin 2,450 kg.)



T.A. : Tension artérielle.

R : Respiration.

A : Adréaline, 10 γ /kg I.V.

X : Stimulation pneumogastrique, bout
périphérique.

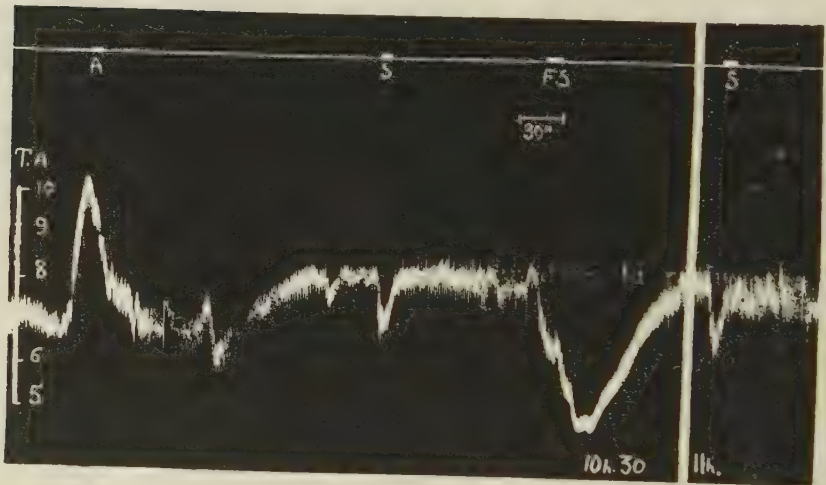
C : Compression des carotides.

S : Injection de p. FES, 30 mg./kg. I.V.

TABLEAU XIII

EFFETS DE LA p.FES SUR LA STIMULATION
DU PNEUMOGASTRIQUE

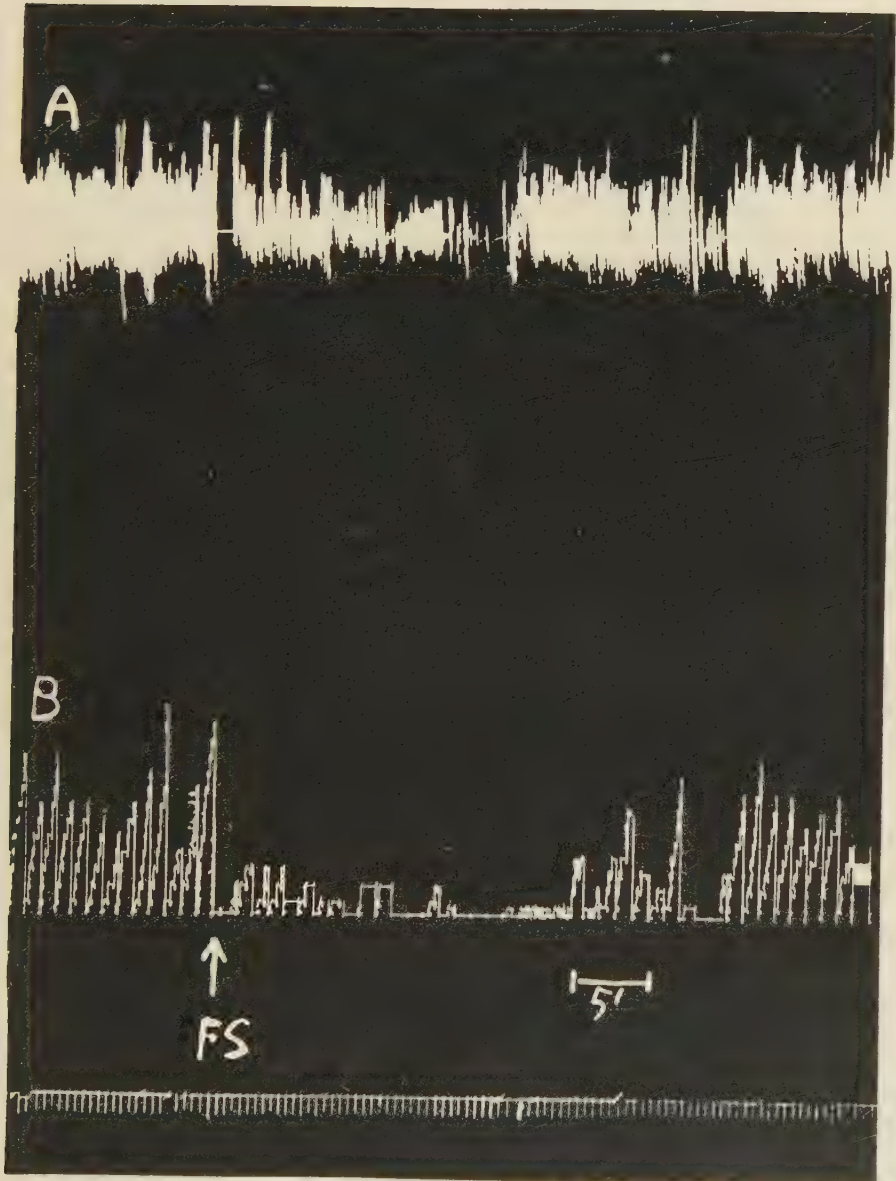
(Lapin 3,250 kg.)



Anesthésie Urethane I.V. 1 g./kg. : {
A : Adrénaline I.V. 10 gammas/kg.
FS: Injection du produit (3 mg./kg.
I.V.).
S : Stimulation du bout périphéri-
que du pneumogastrique.

TABLEAU XIV

EFFETS DE LA p. FES SUR L'ACTIVITE DE LA SOURIS IDPN
Actographie



A : Enregistrement qualitatif.
B : Enregistrement quantitatif.

FS : Injection I.P. de p. FES
75 mg./kg.

TABLEAU XV

ACTIVITE ANTICONVULSIVANTE
DE QUELQUES SULFONES MIXTES AROMATIQUES ALIPHATIQUES
(234)

Activité mesurée sur la crise électrique du rat

Produits	DL 50 PO (g./kg.)	DL 50 IV (mg./kg.)	Protection avec 200 mg./kg.		Protection avec 150 mg./kg.	
			Après 2 h.	Après 6 h.	Après 2 h.	Après 6 h.
1. Phénylméthylsulfone	4		+	0	0	0
2. Phényl-chloro-méthylsulfone	1-2	160-200	0	0	0	0
3. p. chlorophényl-méthylsulfone	2		++	++	++	+
4. p. chlorophényl-chlorométhylsulfone	3-4	80-125	0	0	0	0
5. p. chlorophénylbromométhylsulfone.	4		0	0	0	0
6. p. méthoxyphényl - bromométhylsul- fone	0,5	100-125	0	0	0	0
7. p. méthoxyphényl - chlorométhylsul- fone	4		0	0	0	0
8. p. fluorphényl-bromométhylsulfone.	3		0	0	0	0
9. phényl-éthylsulfone	1-2	200-225	0	0	0	0
10. p. chlorophényl-éthylsulfone	1	75-80	++	+	++	0
11. p. bromophényl-éthylsulfone	1-2		++	++	++	+
12. p. fluorophényl-éthylsulfone	0,85-1	300-325	++	+	++	0
13. p. méthylphényl-éthylsulfone	4		++	++	++	++
			0	0	0	0

++ protection complète
+ protection partielle
+ crise atténuée
0 pas de protection.

TABLEAU XVI
ACTIVITE ANTICONVULSIVANTE DE LA P.F.E.S.

I. — *Crise électrique chez le rat* (moyenne établie sur 100 rats au moins).

p. F.E.S. mg./kg. P.O.	Protection	Durée de la protection
50	50 %	1 h. 30 min.
75	100 %	2 h. 30 min.
100	100 %	5 h.

II. — *Crise cardiazolique chez le lapin.*

p. F.E.S. mg./kg. I.V.	Protection	Durée de la protection
50	50 %	45 min.
75	100 %	2 h.
100	100 %	3 h.

III. — *Crise cardiazolique chez la souris* (moyenne établie sur 50 souris au moins).

p. F.E.S. mg./kg. I.P.	Protection	Mortalité
100	60 %	40 %
125	80 %	20 %

IV. — *Crise strychnique chez la souris* (selon la technique de CHEYMOL et THUILLIER (37)).

P. F.E.S. mg./kg. I.P.	Protection
100	80 %
125	100 %

TABLEAU XVII
COMPARAISON DE LA p. F. E. S.
AVEC LES PRINCIPAUX ANTIEPILEPTIQUES

I. — *Toxicité chez la souris.*

Dénomination commune	Nom déposé	DL 50 mg./kg. P.O.
Phénobarbital	GARDENAL	300
Phénytoïne	SOLANTYL	300
Phénacémide	EPICLASE	700
Primaclone	MYSOLINE	900
Triméthadione	EPIDIONE	2000
Phénaglycodol	SINFORIL	800
p. F.E.S.		850

II. — *Activité anticonvulsivante (suppression de la phase tonique lors de la crise électrique du rat).*

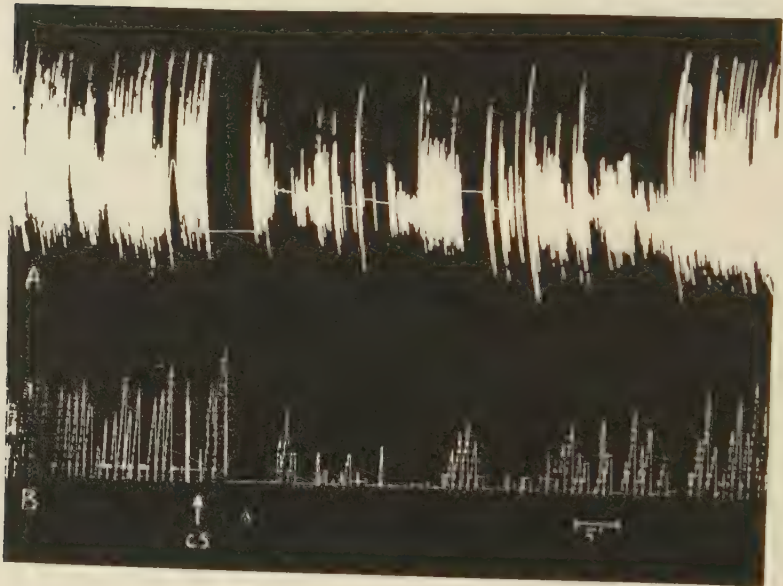
Dénomination commune	Nom déposé	Dose minima active mg./kg. P.O.
Phénobarbital	GARDENAL	40
Phénytoïne	SOLANTYL	140
Phénacémide	EPICLASE	96
Primaclone	MYSOLINE	175
Triméthadione	EPIDIONE	500
Phénaglycodol	SINFORIL	80
p. F.E.S.		75

TABLEAU XVIII
POTENTIALISATION DE LA NARCOSE AU G. 29.505
PAR QUELQUES SULFONES

PRODUITS	Produit mg./kg. I.P.	G. 29.505 mg./kg. I.P.	Durée de la narcose	Gain de durée par potentialisation
p. fluoro phényl éthyl sulfone	0	50	2 min.	
	50	50	7 min.	+ 5
	100	50	12 min.	+ 10
phényléthylsulfone ...	175	50	7 min.	+ 5
p-chlorophénylméthyl- sulfone	45	50	9 min.	+ 7
p-chlorophénylchloro- méthylsulfone	75	50	12 min.	+ 10
p-chlorophényléthyl- sulfone	30	50	5 min.	+ 3

TABLEAU XIX

ENREGISTREMENT ACTOGRAPHIQUE DE SOURIS I D P N



CS : Injection I.P. de p.chlorophényléthyl sulfone, 75 mg./kg.

A : Enregistrement qualitatif.

B : Enregistrement quantitatif.

BIBLIOGRAPHIE

1. ADLER (P.). — Contribution à l'étude d'un nouveau tranquillisant : le Phénaglycodol. *Thèse Paris*, 1958.
2. BACQ (Z.), CHEYMOL (J.), DALLEMAGNE (J.), HAZARD (R.), LA BARRE (J.), REUSE (J.-J.), WELSCH (M.). — Pharmacodynamie biochimique. 1 vol. 1008 p., *Masson Edit. Paris*, 1954.
3. BARUK (H.), LAUNAY (J.). — Données expérimentales, cliniques et thérapeutiques sur les dérivés de la Phénothiazine. *Concours Médical*, 1960, 82, n° 29, p. 3581.
4. BARUK (H.), LAUNAY (J.), BERGES (J.). — Action des drogues psychotropes sur le comportement psychomoteur animal. *Psychotropic Drugs*, 1956, pp. 160-163. Elsevier Edit.
5. BATAILLE (J.). — Principales propriétés d'un nouveau tranquillisant : le Carbamate de méthyl-3 Pentynol Ol 3. *Semaine Thérapeutique*, 32, n° 8, oct. 1956.
6. BAUTHIER (J.), VANDERMISSEN (H.). — Antagonisme entre le Carbamate de propynyl-cyclohexanol et deux stimulants nerveux centraux. *Arch. Int. Pharmacodynamie et de Thérapie*, 1959, 119, n° 1-2, pp. 258-263.
7. BEIN (H.-J.), GROSS (F.). — Pharmakologische untersuchungen über verschiedene Alkaloide « Serpasil » (Reserpin), Agmadin, Serpentin und Serpentinin aus Rauwolfia Serpentina. *Verh. Deutsch Ges. Kreislrch.*, 1953, 19, pp. 277-279.
8. BELEY (A.). — Traitement de l'épilepsie par le 5-phényl-5 éthyl-Hexahydro-pyrimidine-4-6-dione. *Sem. Hôp. Paris*, 1953, 29, n° 67.
9. BELEY (A.), FONCIN (J.-F.), LEYRIE (J.). — Quelques inconvénients des doses élevées de réserpine chez le grand arriéré turbulent. Indications posologiques. *Encéphale*, 1956, n° 4, pp. 802-807.
10. BELIN (J.), GRIFFITHS (B.). — Un « équilibrant » : le T.P. 21. *Lyon Médical*, 1959, n° 47.
11. BENSOUSSAN (P.-A.), SINGIER (J.-L.), MAUREY (G.). — Etude clinique d'un nouvel hypnotique de synthèse, non barbiturique : le L. 2103. *Ann. Méd. Psy.*, 1958, n° 6.
12. BERGER (F.-M.). — Propriétés pharmacologiques du 2-méthyl-2 n - propyl 1, 3 - propanediol dicarbamate (Equanil) nouvel agent bloquant les connexions nerveuses. *The Journal of Pharm. et Exper. Ther.*, déc. 1954, 112, n° 4, pp. 43-423.

13. BERGER (F.-M.). — Utilisation clinique du Mèprobamate. *Intern. Rec. of Med. and Gener. Prat. Clin.*, V, 169, n° 4, avril 1956, p. 184.
14. BESSON-WALTER (Mme). — Communication personnelle.
15. BLEULER (M.). — Comparaison entre les effets de la chlorpromazine et de la réserpine en psychiatrie. *Colloque intern. sur les neuroleptiques*, oct. 1955. *Encéphale* 1956, numéro spécial, p. 34-38.
16. BOISLAMBERT (P. de). — Un tranquillisant nouveau : le phenaglycodol. *Annales hospitalières*, 1957.
17. BOISSIER (J.), MOUILLE (P.), SIMON (P.). — Action pharmacologique d'un nouveau neuroleptique phénothiazinique : la Thioridazine (TP 21). *Thérapie*, 1959, 14, pp. 793-803.
18. BOISSIER (J.-R.), PAGNY (J.), MOUILLE (P.), FOREST (J.). — Quelques actions pharmacologiques du Halopéridol (R 1625). *Symposium Intern. sur le Halopéridol*, Beerse 1959, pp. 39-54. Ed. par *Acta Medica Belgica*.
19. BOITTELLE (G.), BOITTELLE-LENTULO (Cl.). — A propos d'un nouveau neuroplégique, le Ro 4-0403. *Ann. Med. psych.*, oct. 1959, n° 3.
20. BOITTELLE (G.), BOITTELLE-LENTULO (Cl.), LEYRIE (J.). — A propos d'une nouvelle drogue antiépileptique influant principalement sur les troubles du caractère : le 215 ANP. *Commun. au Congrès des Neurol. et Psy. de langue française*. Tours 1959.
21. BONNET (H.). — Chlorpromazine et modifications de l'E.E.G. chez les malades mentaux. Corrélations cliniques. *Colloque intern. sur les neuroplégiques*, 1955. *Encéphale* 1956, numéro spécial, pp. 558-576.
22. BOREL, COIFFU (B.) et DECHOSAL (F.). — Essais thérapeutiques avec deux dérivés des phénothiazines : le 4632 RP (Mopazine) et le 6140 RP (Stemetil). *Ann. Médico-Psychol.*, 1957, 1, n° 3, pp. 526-529.
23. BORRUS (S.). — Etude de l'action du Miltown (2 méthyl-2 n propyl-1,3 propanediol dicarbamate) sur les états psychiatriques. *J.A.M.A.*, 157, 1956, 8.
24. BOUDIN (G.), BARBIZET (J.). — Thérapeutique de l'épilepsie. *E.M.C.* (Thérapeutique, fascicule 25, 440 A 10, 1956).
25. BOUDIN (G.), BARBIZET (J.), LABRAM (C.). — Expérimentation d'un nouvel antiépileptique, dérivé de la phénytoïne : le 5-5 diphényltetra-hydroglioxiline-4-one (Glior). *Commun. à la Sté Française de Thérap. et de Pharmacodyn.*, 20 mai 1959.
26. BRISSET (C.), FESSARD (J.). — Les médications neuroleptiques en psychiatrie. *E.M.C., Psych.* 37.860 C 20 (12.1956).
27. BROUSSOLLE (P.), DUBOR (P.). — Premiers bilans des effets cliniques d'un nouveau neuroleptique. *Cong. des Alién. et Neurol. de langue française*. Bordeaux 1956. C. Rendu Masson, édit.
28. BROUSSOLLE (P.), PAUGET (M.). — L'emploi de la prochlorpémazine en pratique psychiatrique (mise au point). *Ann. Med. Psych.*, 1960, 1, pp. 276-287.

29. BROUSSOLLE (P.), PERRIN (J.), MAUREL (H.), LAMBERT (P.), ACHAIN-TRE (A.), BALVET (P.), BEAUJART (M.), REVOL (L.), REQUET (A.), BERTHIER (C.). — La prochlorpérazine en psychiatrie. Expériences tirées de 240 cures. *Presse Médicale*, 1957, 65, pp. 1628-1631.
30. CAHEN (R.), GOODMAN (L.). — Etude pharmacologique de la 5-5 diphényltetrahydroglyoxoline-4-one. *Thérapie*, 1959, XIV, pp. 117-125.
31. CAHN (J.), et coll. — Etude pharmacologique du Ro 4-0403. *Agresologie*, 1960, 1, 3, pp. 235-247.
32. CHARLIER (R.), PROST (M.), DIERICKX (L.), GHOYSEN (M.), URBAIN (M.), SINGIER (S.). — Le carbamate de propynylcyclohexanol. Etude pharmacologique et biologique. *Arch. int. Pharm. et Ther.* 1959, 119, I-II, pp. 264-274.
33. CHAUCHARD (P.), MAZOUÉ (H.). — Effet du carbamate de méthyl-3-pentynol - ol 3 (N. oblivon) sur les centres nerveux. *C.R. Soc. Biologie*, T. CL, n° 4, 1956, p. 679.
34. CHAUPIN (M.). — Le Méprobamate dans le traitement des névroses et des psychoses. *Thèse Marseille*, 1956.
35. CHEYMOL (J.). — L'expert en matière d'essai de médicaments. Son rôle et les limites de son pouvoir. *Conf. aux Journées Pharmaceutiques Françaises* (1959). Editée par la Chambre Synd. Nat. des Fabricants de Prod. Pharm.
36. CHEYMOL (J.). — Crises convulsives expérimentales et médicaments anti-épileptiques. *Actualités pharmacologiques*, 1950, 2, pp. 1-55.
37. CHEYMOL (J.), THUILLIER (J.). — Anticonvulsivants et crises toxiques chez la souris. *Arch. Int. Pharmac. Ther.*, 1950, 83, p. 593.
38. CLUZEL (C.). — Contribution à l'étude de l'Atarax en neuro-psychiatrie. *Thèse Bordeaux*, 1956. Laplante Edit.
39. COIRAULT (R.), SCHULLER (E.), PÉRIER (M.). — Un sédatif pour la pratique quotidienne : l'Hydroxyzine. *Presse Médicale*, 1956, 64, 95, pp. 2239-2240.
40. COLLOMB (H.), MILETTO (G.), CHAUPIN (M.). — Le Méprobamate dans le traitement des psychoses et des névroses. *Revue du Praticien*. 11 avril 1956, pp. 1200-1204.
41. COURVOISIER (S.), FOURNEL (S.), DUCROT (R.), KOLSKY (M.), KOETSCHET (P.). — Propriétés pharmacodynamiques du chlorhydrate de chloro 3 diéthylamino-3'- propyl)- 10 phénothiazine (4560 RP). *Arch. int. Pharmacodyn. et Thérapie*, 1^{er} janv. 1953, 92, fasc. 3-4, pp. 305-361.
42. COURVOISIER (Mme S.), DUCROT (R.), FOURNEL (S.), JULOU (L.). — Propriétés pharmacologiques générales de la diméthyl-sulfonido 3 (méthyl 4'' - piperaziny 3' propyl) 10 phénothiazine (7843 RP). *LVI^e Congrès de Psych. et de Neur. de langue française*, Strasbourg, 21-26 juillet 1958. C.R. Masson, p. 758. Analyse in : *Ann. Méd. Psych.*, oct. 1958, 2, n° 3, p. 600.

43. COURVOISIER (S.), DUCROT (R.), JULOU (L.). — Nouveaux aspects expérimentaux de l'activité centrale des dérivés de la phénothiazine. *Psychotropic drugs*, 1957, pp. 373-391. Elsevier Edit.
44. DAUMEZON (G.), AUDISIO (M.), CONTE (C.), HUGUET (P.). — Note sur l'essai à l'admission du fluoro-methoxy-phenyl-piperazine-butyrophenone (2028 MD.). *Ann. Med. Psyc.*, n° 3, mars 1960.
45. DEBERDT (R.). — Etude d'un nouveau Halopéridol : le R 2028. *Acta Neurologica et Psychiatrica Belgica*, 60, p. 663.
46. DEBERDT (R.). — Expérimentation clinique et études « double-blind » du R 2028 en psychiatrie. *Acta Neurol. Psych. Belgica*, 1960, fasc. 7, pp. 663-676.
47. DELAY (J.). — Les médicaments neuroleptiques, chimiothérapie des psychoses. *Rev. int. l'O.M.S.* (groupe d'étude sur les médicaments psychotropes). Genève, 4-9 nov. 1957.
48. DELAY (J.). — Introduction à l'étude des neuroleptiques. *Journées thérapeutiques de Paris*, oct. 1958, 1 vol. Doin Edit., p. 181-191.
49. DELAY (J.). — Les psychotropes. *La Vie Médicale*, juin 1958, 51, pp. 33-35.
50. DELAY (J.). — Méthodes biologiques en psychiatrie clinique. 1 vol., Masson Edit., Paris 1950.
51. DELAY (J.). — Discussion au 5^e symposium du Congrès de Rome (1958). *Neuropsychopharmacology*. Edit. Elsevier, pp. 167-172.
52. DELAY (J.). — Discussion Symposium du Congrès de Rome (1958). *Neuropsychopharmacology*. Edit. Elsevier, pp. 196-205.
53. DELAY (J.), DENIKER (P.). — Le traitement des psychoses par une méthode neuroleptique dérivée de l'hibernothérapie (le 4560 RP utilisé seul en cure prolongée et continue). 50^e Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de langue française, Luxembourg, juillet 1952. C.R. Masson, pp. 497-502.
54. DELAY (J.), DENIKER (P.). — Hibernothérapies et cures neuroleptiques en psychiatrie. *Acad. Nat. de Médecine*. Séance du 22 février 1955, C.R., 139, n° 7-8, pp. 145-147.
55. DELAY (J.), DENIKER (P.). — 38 cas de psychose traités par la cure prolongée et continue de 4560 RP. 50^e Congrès des Alién. et Neurol. de langue française. Luxembourg 1952, C.R. Masson, pp. 503-513.
56. DELAY (J.), DENIKER (P.). — Caractéristiques psychophysiologiques des médicaments neuroleptiques. *Rapport Symp. Intern. médicaments psychotropes*, Milan 1957. *Psychotropic Drugs*, pp. 485-501.
57. DELAY (J.), DENIKER (P.). — Etats hystéroïdes d'origine médicamenteuse. *Canad. Psychiat. Assoc. J.*, 3, 1958, p. 132.
58. DELAY (J.), DENIKER (P.). — Apport de la clinique à la connaissance de l'action des neuroleptiques. *Symposium : Système extrapyramidal et neuroleptiques*. Montréal, nov. 1960 (à paraître).
59. DELAY (J.), DENIKER (P.), BOURGUIGNON (A.), LEMPERRIÈRE (M.). — Complications d'allure extrapyramidale au cours des traitements par le Serpasil et la chlorpromazine. *Coll. intern. sur les neuroleptiques*, 1955, Encéphale 1956, numéro spécial, pp. 793-798.

60. DELAY (J.), DENIKER (P.), FOURMENT (J.), GREEN (A.), ROBERT (M.). — Nouveaux types d'accidents nerveux dûs à un médicament neuroleptique, la prochlorpérazine. *Ann. Méd. Psycho.*, 1957, 1, n° 3, pp. 510-513.
61. DELAY (J.), DENIKER (P.), GREEN (A.), MORDRET (M.-Y.). — Le syndrome excito-moteur provoqué par les médicaments neuroleptiques. *La Presse Médicale*, 1957, 65, n° 79, pp. 1171-1173.
62. DELAY (J.), DENIKER (P.), LEYRIE (J.), DONNET (J.-L.). — Le 2028 M.D. (butyrophénone pipérazinée) est un neuroleptique d'action complexe. *Ann. Méd. Psych.*, 1960, n° 4, pp. 749-753.
63. DELAY (J.), DENIKER (P.), ROBERT (R.). — Place des chimiothérapies dans la thérapeutique des états schizophréniques. *II^e Congrès int. de Psychiatrie*. Zürich, 19, 9, 1957. Symposium dans les chimiothérapies, in Actes du Congrès.
64. DELAY (J.), DENIKER (P.), ROBERT (R.), BARANDE (R.), EURIEULT (M.). — Syndromes neuroleptiques engendrés par un nouveau neuroleptique majeur (le 7843 RP). *LVI^e Congrès de Psych. et Neur. de langue française*, Strasbourg (21-26-7-1958). C.R. Masson. Analyse in : *Ann. Méd. Psych.*, 1958, 2, n° 3, pp. 600-601.
65. DELAY (J.), DENIKER (P.), ROBERT (R.), BEEK (H.), BARANDE (R.), EURIEULT (M.). — Syndromes neurologiques expérimentaux et thérapeutique psychiatrique. (Effets d'un nouveau neuroleptique majeur : le 7843 RP). *Presse Médicale*, 1959, 67, n° 4, pp. 123-126. *Presse Médicale*, 1959, 67, n° 6, pp. 201-203.
66. DELAY (J.), DENIKER (P.), ROBERT (R.), THUILLIER (J.). — Antagonisme de la mescaline et de la chlorpromazine. *C.R. Soc. Biol.*, 1956, T. 150, n° 3, p. 512.
67. DELAY (J.), DENIKER (P.), TARDIEU (Y.), LEMPERRIÈRE (Th.). — Premiers essais en thérapeutique psychiatrique de la réserpine, alcaloïde nouveau du *Rauwolfia Serpentina*. *52^e Congrès des Alién. et Neurol. de langue française*, Liège 1954, pp. 836-841.
68. DELAY (J.), DENIKER (P.), TARDIEU (Y.), LEMPERRIÈRE (Th.). — Médicaments et cures neuroleptiques en thérapeutique psychiatrique. Premiers effets de la Réserpine, comparaison avec les effets de la Chlorpromazine. *La Presse Médicale*, 1955, 63, n° 32, pp. 663-665.
69. DELAY (J.), DENIKER (P.), THUILLIER (J.). — Etude expérimentale de l'action neuroleptique de la chlorpromazine et de la réserpine sur la « souris tournante ». *C.R. Soc. Biol.*, 1956, T. 150, pp. 129.
70. DELAY (J.), DENIKER (P.), THUILLIER (J.). — Similitude des accidents nerveux de la prochlorpérazine avec certains troubles post-encéphalitiques. *Ann. Med. Psychol.*, 1957, 1, n° 3, pp. 506-510.
71. DELAY (J.), DENIKER (P.), THUILLIER (J.), PAUWELS (R.), HAIM (A.). — Une nouvelle phénothiazine neuroleptique : la méthopromazine (4632 RP). *Congrès des Alién. et Neurol.*, Bordeaux, août 1956.
72. DELAY (J.), PICHOT (P.), HENNE (M.). — Résultats thérapeutiques d'un nouvel anti-épileptique : le N-méthyl α -phényl-succinimide. *Rev. Neurol.*, 1953, 88, n° 2, p. 133.

73. DELAY (J.), PICHOT (P.), LEMPERRIÈRE (Th.), ELLISALDE (B.). — Essais cliniques d'un nouveau neuroleptique : la Thioridazine. *Ann. Méd. Psychol.*, avril 1959, T. 1, n° 4, p. 724.
74. DELAY (J.), PICHOT (P.), LEMPERRIÈRE (Th.), ELLISALDE (B.). — L'action de l'Halopéridol dans les psychoses. *Rapport au Symp. int. sur l'Halopéridol* (Beerse, sept. 1959). Edit. par Acta Medica Belgica, pp. 21-39.
75. DELAY (J.), PICHOT (P.), LEMPERRIÈRE (Th.), ELLISALDE (B.). — Halopéridol et chimiothérapie des psychoses. *Presse Médicale*, 1960, 68, n° 35, pp. 1353-1355.
76. DELAY (J.), PICHOT (P.), LEMPERRIÈRE (Th.), ELLISALDE (B.), PEIGNE (F.). — Un neuroleptique majeur non phénothiazinique, non réserpinique : l'Halopéridol, dans le traitement des psychoses. *Ann. Méd. Psychol.*, janv. 1960.
77. DELAY (J.), PICHOT (P.), THUILLIER (J.), MARQUSET (J.-P.). — Action de l'iminodipropionitrile sur le comportement moteur de la souris blanche. *C.R. Société Biologie*, 1952, 146, p. 533.
78. DELAY (J.), SADOUN (R.), ROBERT (R.), GUIBERT (M.). — A propos d'un cas de complications neurologiques dû au traitement par la chlorpromazine. Considérations cliniques et pathogéniques. *Ann. Méd. Psychol.*, déc. 1955, 2, n° 5, pp. 897-899.
79. DELAY (J.), THUILLIER (J.). — Psychiatrie expérimentale et psychopharmacologie. *Sem. Hôp. de Paris*, n° 62, 1956.
80. DELAY (J.), THUILLIER (J.). — Psychopharmacologie des hypnotiques. *Vie Médicale*, 1958, 39, pp. 11-13.
81. DELAY (J.), THUILLIER (J.), PICHOT (P.), LEMPERRIÈRE (Th.), BRION (S.). — Premiers résultats en clinique psychiatrique du para-chlorophenoxy-acetate de diméthylamino-éthyle (ANP 235). *Ann. Méd. Psychol.*, 1960, n° 1.
82. DELAY (J.), THUILLIER (J.), SADOUN (R.). — Un nouvel hypnotique intraveineux non barbiturique : le Diéthylamide de l'acide 2-métoxy-4-allyl phénoxyacétique (G. 29.505). Premières constatations cliniques sur son utilisation en psychiatrie. *Ann. Méd. Psychol.*, 1957, n° 4, pp. 768-774.
83. DEMAY-LAULAN (Mme), Fournial (P.), DEMAY (J.), ABRAHAM (A.), GOASGUEN (S.), ROUDIÈRE (J.-J.), SCHOCRON (G.). — Note concernant l'emploi d'un nouveau neuroplégique, le RO 4-0403, dans les troubles caractériels des épileptiques. *Ann. Méd. Psychol.*, 1960, 1, n° 2, p. 333.
84. DEMAY-LAULAN (Mme) et coll. — Note concernant l'emploi d'un nouveau neuroplégique, le RO 4-0403. *Journal de Méd. de Bordeaux*, 1960, n° 9, pp. 918-925.
85. DENIKER (P.). — Hibernothérapies et médicaments neuroleptiques en thérapeutique psychiatrique. *Rapp. au Congrès intern. de Psychiatrie*. Zürich, 1957, in : *Encéphale*, 1957, n° 3, Doin Ed.
86. DENIKER (P.). — Tranquillisants et neuroleptiques en pratique thérapeutique. *Journées thérapeutiques de Paris*, oct. 1958, 1 vol. Doin Ed., pp. 305-326.

87. DENIKER (P.), PÉRIER (M.). — Acquisitions récentes en psychiatrie thérapeutique. *Gazette Médicale de France*. Déc. 1959, 24, pp. 2021-2028.
88. DERREUMAUX (P.). — Contribution à la thérapeutique des syndromes anxieux. *Comm. à la Société Fse de Thérap. et de Pharm.*, 20 janv. 1954.
89. DESCHAMPS (A.), MADRE (J.). — Traitement en psychiatrie par un nouveau neuroleptique (7044 RP). *Presse Médicale*, 1957, 65, n° 46, pp. 1071-1073.
90. DESHAIES (G.), BENDA (P.), TARDY (C.), CARROT (P.). — De la technique d'administration du 7843 RP. *Ann. Méd. Psychol.*, 1959, 2, n° 5, p. 901.
91. DICKEL (M.-A.), DIXON (M.-M.), WOOD (J.), SHANKLIN (J.-G.). — Electromyographic studies on patients treated with meprobamate. *Med. J. surgery and gynecology*, 64, 1956, p. 1957.
92. DIVRY (P.), BOBON (J.), COLLARD (J.). — La Lévomépromazine dans les cures de sommeil potentialisées et les cures neuroleptiques. *Acta Psychiatrica Belgica*, 1959, 3, pp. 325-336.
93. DIVRY (P.), BOBON (J.), COLLARD (J.), DEMARET (A.). — Psychopharmacologie d'un troisième neuroleptique de la série des butyrophénones : le R 2498 ou tripéridol. *Acta Neurologica Psychiatrica Belgica*, 1960.
94. DREVON (B.). — Pharmacologie et posologie des médicaments neurotropes. *Traité E.M.C. Psychiatrie*. Fasc. 37.860 A 10, Paris 1955.
95. DUHAMEL (G.). — De l'ataraxie au XX^e siècle. *Sem: Hôp. Paris*, 1955, n° 75, p. 4025.
96. EICKE (W.-J.). — Ein eigentümliches syndrom in ordem Bereich bei megaphenapplikation. *Der Nervenarzt*, 1956, 27, 418.
97. FERNANDEZ-ZOILA (A.), BASSET (J.), LEBRETON (M.-Y.). — Le tartrate d'Alimemazine (6549 RP) en thérapeutique psychiatrique. *Presse Médicale*, 1959, 67, n° 23, pp. 935-936.
98. FERNANDEZ-ZOILA (A.), BASSET (J.), LEBRETON (M.-Y.). — Essai thérapeutique des états dépressifs par le tartrate d'Alimemazine (6549 RP). *Comm. à la Société médico-psychol.*, 23-2-1959.
99. FLUEGEL (P.). — Thérapeutique par médication neuroleptique en réalisant systématiquement des états parkinsoniformes. *Colloque intern. sur les Neuroleptiques*, 1955. *Encéphale*, 1956, numéro spécial, pp. 790-792.
100. FOIX (C.), THÉVENARD (A.). — Réflexes de posture et réflexes d'attitude. Posture générale, le phénomène de la poussée et posture locale. *La Presse Médicale*, 1925, n° 104.
101. FOLLIN (S.), SIGG (B.), PIVET (S.), GIRARD (M.). — Essai d'une nouvelle drogue tranquillisante : le Méprobamate. *Ann. Méd. Psychol*, 3, 1956.
102. FOUKS (L.), LAINE, DARIOTIS, FOUCAULT, BAILLY. — Les effets secondaires du Serpasil. 53^e Congrès des Alién. et Neurol. de langue française, Nice, 1956, pp. 339-348.

103. FOUKS, LAINE, MATHIS, PAGOT, FERRANT, DELAULADE. — Neuroleptiques, psychotoniques et thymoleptiques nouveaux. *Comm. à la Société Med. Psych.* Séance du 28-11-1960.
104. FOUKS, LAINE, PAGOT, FRANÇOIS, CHEMINÉE. — Résultats de la cure de sommeil réalisée avec les nouveaux tranquillisants dans les états dépressifs, mélancoliques et névrotiques. *Comm. à la Sté Méd. Psych.*, 11 juin 1956.
105. FOUK (L.), LAINE, FRANÇOIS, PAGOT. — Note sur les médications récentes des états névrotiques anxieux et dépressifs. *Ann. Méd. Psych.*, 3, 1956.
106. FREEDMAN (D.-X.), GIARMAN (K.-S.). — Apomorphine test for tranquillizing drugs : effect of Dibenamine. *Science*, 124, n° 3215, pp. 264, 1956.
107. FREYHAN (F.). — Therapeutic implications of differential effects of new phenothiazine compounds. *American J. of Psychiatry*, 1959, 115, pp. 577-585.
108. GARDES (M.-A.), LAULAN (M.). — La Benactyzine en thérapeutique psychiatrique. *La Presse Médicale*, 1957, 65, n° 9, pp. 180-182.
109. GAYRAL (L.), TURNIN (J.), BACCIOCHI (M.). — Notes sur l'activité de la Lévomépromazine (clinique et E.E.G.). *Neuro-psycho-pharmacology*. Elsevier Edit., pp. 571-575.
110. GAYRAL (L.), BACCIOCHI (M.), CARRIE (J.), STERN (H.), TURNIN (S.). — La Lévomépromazine (médicament neuroleptique). *Sem. Hôp. Paris*, 1958, 10.
111. DE GENNES (L.), BRICAIRE (H.). — Les accidents nerveux d'un nouvel antiémétique (6140 RP). *Presse Médicale*, 1957, 65, n° 22, p. 499.
112. GOODMAN (L.), CAHEN (R.). — Etude pharmacologique de la 5-5-diphenyl-tétrahydroglyoxaline-4-one. *Thérapie*, 1959, T. XIII, n° 1, pp. 109-125.
113. GROSS (F.), TRIPOD (J.), MEIER (R.). — Différenciation d'un hypnogène nouveau : le Doridène (Bâle).
114. GUILLERM (H.), GRANDMONTAGNE (O.), ROUAUX (J.-J.). — Traitement des psychoses délirantes chroniques par l'Azacyclonol (Frenquel). *Ouest Médical*, 1960, 13, n° 23.
115. GURTNER, SOOS, KHENE. — Compte rendu d'essai d'un nouveau neuroleptique, le tartrate d'Alimemazine (6549 RP). *Comm. au Congrès de Psych. et Neurologie*. Strasbourg, 21-26-7-1957.
116. HALPERN (B.). — Propriétés sédatives et anticonvulsivantes du carbamate de méthyl 3 pentynol Ol 3. *C.R. Soc. Biologie*, 23-6-1956.
117. HALPERN (B.), LEHMANN (A.). — Bases expérimentales de l'action thérapeutique d'une nouvelle médication sédative et anti-anxieuse : le carbamate de méthyl-3-pentyno-1 Ol 3. *Presse Médicale*, 65, 27, 1957, pp. 622-625.
118. HALPERN (B.), LEHMANN (A.). — Action protectrice du carbamate du méthyl 3-pentyne-1 Ol 3 (CMP) contre la crise convulsive andiogène. *C.R. Soc. Biologie*. T. CL, n° 11, 1956, pp. 1863.
119. HELD (R.). — Introduction à une étude clinique et psychopathologique de l'action des tranquillisants. *Sem. Hôp. Paris*, 1958, 34, 9.

120. HELD (R.). — Premiers essais de carbamate de méthyl pentynol en thérapeutique psychiatrique ambulatoire. *Sem. Hôp. Paris*, 32, 23, avril 1956.
121. HENNE (S.), HENNE. — Résultats personnels de l'emploi du carbamate de méthyl-pentynol en psychiatrie. *Comm. au Congrès des Alién. et Neurol. de langue française*. Bordeaux 1956.
122. HERCK (J. van). — Résultats thérapeutiques dans les névroses et les psychoses avec un nouveau neuroleptique : la chlorprothixene (20 4-0403). *Comm. au 3^e Colloque intern. de Psychologie*, Lausanne, septembre 1960.
123. HERVÉ (Y.), CARRIÉ (S.), GAYRAL (L.), LE MAILLOUX (Mme). — L'azacyclonol (Frenquel). Applications et résultats. *Comm. à la Soc. de Neurol. et de Psych. de Toulouse et du Sud-Ouest*, 8 nov. 1959.
124. HOFF (H.). — Avantages et désavantages de traitement par la chlorpromazine et par le Serpasil. *Coll. intern. sur les neuroleptiques*, 1955, *Encéphale* 1956, numéro spécial, pp. 52-58.
125. JEANSON (F.). — Les tranquillisants. *Bull. Médical*, n° 1, 1957, p. 25.
126. JURQUET-MAILLET (A.), RANCE (A.), ROGER (J.). — Réflexions au sujet de la thérapeutique par le Méprobamate. *Soc. Méd. Psychol.* 28-1-1957.
127. KAHRBER (C.). — *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1931, 162, p. 480.
128. KOURILSKY (R.), KOURILSKY (S.). — Les effets cliniques d'une nouvelle substance psycho-sédative en médecine générale. *Concours Médical*, n° 7, février 1957, pp. 765-768.
129. KULENKAMPFF (G.), TARNOW (G.). — Ein eigentümliches syndrom in oralem bereich bei megaphenapplikation. *Nervenarzt*, 1956, 4, p. 178.
130. LABHARDT (F.). — Technik, Wehscherocheinungen und komplikationen der Largactil therapie. Largactil symposium. Basel 1953. *Schweiz. Arc. f. Neurol. und Psych.*, 1954, 73. N° 1-2, pp. 309-338.
131. LAMBERT (P.-A.), COURVOISIER (J.). — Essai de classification pharmacologique et clinique de certains neuroleptiques à structure phénothiazinique. *G. d'étude de Psychopharmacol. biochim.* in C.R., 1959, pp. 23-42.
132. LAMBERT (P.-A.), PERRIN (J.), REVOL (L.), et coll. — Essai de classification des neuroleptiques d'après leurs activités psychopharmacologiques et cliniques. *Neuropsychopharmacology*, 1959, pp. 619-624. Elsevier Edit.
133. LAMBERT (P.-A.), DIEDERICH (A.), CHARRIOT (G.), CHAPOT (G.). — Indications, modalités d'emploi et tolérance de la thiopropérazine en psychiatrie. *Congrès de Psych. et Neurol. de langue française*, Lille, juin-juillet 1960.
134. LANCY (M.). — Applications en gynécologie et en obstétrique d'un tranquillisant : Phydroxizine. *Sem. Hôp. Paris*, avril 1957, pp. 691-694.
135. Largactil symposium in der psychiatrischen universitätsklinik basel, 28-11-1953. *C.R. Schweiz Arch. f. Neurol. und Psych.*, 1954, 73, n° 1-2, pp. 288-369.
136. LARGEAU (R.). — Nouvelles médications en psychiatrie. *Gazette Médicale de France*. Numéro spécial de thérapeutique. Janvier 1957, p. 327.

137. LAROCHE (L.), CHAIN (F.), KY (N.-T.). — Etude clinique d'un nouvel hypnotique non barbiturique de synthèse : le Carbamate de propynylcyclohexanol. *Presse Médicale*, 1959, 67, n° 12, pp. 449-450.
138. LASSALLE (P.), GARRIGUES (A.), PLAS (R.), MAURY-LASCOUX (J.). — Dystonie d'attitude chez des malades traités par la Chlorpromazine. *Ann. Méd. Psychol.*, 1957, 1, n° 5, pp. 919-922.
139. LAUNAY (J.), DESPATURE (M.). — Syndromes psychomoteurs et syndromes extra-pyramidaux au cours des traitements prolongés par la chlorpromazine. *Ann. Médic. Psych.*, 1956, 114, n° 2, 7, pp. 340-344.
140. LECOMTE (G.), CERTOUX (A.), GARRABE (J.). — Efficacité de la prochlorpérazine à doses modérées dans les états d'excitation. *Ann. Méd. Psych.*, mai 1957, 115, 1, n° 5, p. 922-928.
141. LECOMTE (G.), MEIMOUN (G.). — Essais cliniques du tartrate d'Alimemazine (6459 RP) dans quelques états psychotiques majeurs. *Comm. à la Société de Neuro. Psych. de la région lyonnaise*. Séance du 24-5-1959.
142. LE GUILLANT (L.) et coll. — Les syndromes neuroleptiques. Prévention et traitement. *Ann. Méd. Psychol.*, 1957, 1, n° 1, pp. 329-338.
143. LE GUILLANT (L.), PARIENTE (M.), HUGUET (H.), BONNET (F.). — Nouvelles perspectives dans l'étude clinique et expérimentale du syndrome neuroleptique. *Neuropsychopharmacology*, 1959, pp. 586-588. Elsevier Edit.
144. LEHMANN (H.-E.). — A dynamic concept of the action of chlorpromazine and physiological levels. *Colloque intern. sur les neuroleptiques*, 1955, *Encéphale*, 1956, numéro spécial, pp. 813-818.
145. LEMÈRE (F.). — L'accoutumance au Méprobamate. *Arch. of Neurol. et Psych.*, 76, n° 2, août 1956, pp. 205-206.
146. LEMÈRE (F.). — New tranquilizing drugs. *Northwest. Med.*, 1955, 54, p. 1998.
147. LEREBoullet (J.), BENOIT (Ph.). — Les tranquillisants. *Revue du Praticien*, 21-12-1936, p. 3667.
148. LEREBoullet (J.), BENOIT (Ph.). — Neuroleptiques et tranquillisants. *E.M.C. Thérap.* Fasc. 25.443 C10 et C30 (2-1958).
149. LEROY (C.), SIGWALD (J.). — Les myoclonies et épilepsies apparaissant chez certains malades au cours de l'administration de chlorpromazine. *Colloque international sur les Neuroleptiques*, 1955, *Encéphale*, 1956, numéro spécial, pp. 604-609.
150. LETAILLÉUR (M.), MORIN (J.), DEMAY (J.). — Syndromes d'allure extrapyramidale. Crises oculogyres et chlorpromazine. *Ann. Méd. Psychol.*, 1955, 1, n° 4, pp. 639-645.
151. LÉVY (G.). — Manifestations tardives de l'encéphalite épidémique. *Thèse Paris*, 1922.
152. LHERMITTE (J.). — Les formes prolongées de l'encéphalite épidémique. Forme akinétique. Forme akinéto-hypertonique. Formes psychiatriques prolongées. *Journal Médical Français*, avril 1923.

153. LHERMITTE (J.), CORNIL. — Etude clinique de la maladie de Parkinson et des syndromes parkinsoniens du vieillard. *Rev. Neurol.*, 1921, p. 625.
154. LHERMITTE (J.), KYRIACO (N.). — Protection de la langue par spasme dans l'encéphalite prolongée. *Revue Neurologique*, 1928, 1, pp. 182-187.
155. MAHOUDEAU (D.), DUBRISAM (S.), CORCKET (F.). — Syndrome pseudo-tétanique transitoire consécutif à l'absorption d'un dérivé de la phénothiazine. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 1957, n° 4-5-6-, pp. 123-127.
156. MARIE (P.), LÉVY (G.). — Le syndrome excito-moteur de l'encéphalite épidémique. *Revue neurologique*, 1929, 1, 275.
157. MARINESCO (G.), RADOVICI (A.), DRAGANESCO (S.). — Accès paroxystiques hypertoniques de déviation conjuguée de la tête et des yeux au cours du parkinsonisme post-encéphalitique. *Revue Neurologique*, 1925, 1, pp. 148-149.
158. MASQUIN (P.), DERMENGHEM (S.-F.). — Action du 2028 M.D. dans les états d'agitation anxieuse chez les artério-scléreux. *Ann. Méd. Psych.*, nov. 1960.
159. MAUREL (H.), PERRIN (J.). — Note sur l'utilisation du 7843 RP en thérapeutique psychiatrique. *Réunion psychiatrique de Strasbourg-Nancy*, déc. 1959.
160. MEIMOUN (A.-G.). — Contribution à l'étude du tartrate d'Alimemazine en thérapeutique psychiatrique. *Thèse Paris*, 1960.
161. MERCIER (J.). — Etude physiologique et pharmacodynamique des crises épileptoïdes expérimentales. *Thèse de doctorat es Sciences*, Marseille 1953.
162. MERRITT (H.), PUTNAM (T.). — Le Diphényl-hydantoïate de sodium dans le traitement des troubles convulsifs. *J.A.M.A.*, 1938, III, n° 12, pp. 1068-1073.
163. MERRITT (H.), PUTNAM (T.). — A new series of anticonvulsants tested by experiment on animals. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1928, 39, 1003.
164. MERRITT (H.), PUTNAM (T.). — Experimental determination of anticonvulsive activity of chemical compounds. *Epilepsie*, 1945, 1, p. 51.
165. MERRITT (H.), PUTNAM (T.), BYWATES (W.-G.). — Anticonvulsant activity of sulfoxides and sulfones. *Arch. Neurol. Psych.*, 1945, 54, pp. 319-322.
166. MERRITT (H.), PUTNAM (T.), BYWATES (W.-G.). — 5-5 disubstitued hydantoïns with heteroatom in lateral chains. *J. Pharmacol.*, 1945, 84, pp. 67-73.
167. MEURICE (E.). — Quelques réflexions d'ordre psychopathologique sur le R 1625 et ses effets secondaires. *Symp. int. sur le Halopéridol* (Beerse, sept. 1959), pp. 96-100. Edit. par Acta Medica Belgica.
168. MILETTO (G.), BARRABINO (J.-H.). — Le Phenaglycodol dans les états névrotiques. *Comm. au Congrès de Neurologie de Strasbourg*, 1958.

169. MILETTO (G.), COLLOMB (M.), GARDAIRE (G.). — Action du Méprobamate sur l'E.E.G. humain. *European Meeting*. Londres, 26-5-1956.
170. MILETTO (G.), VALLADE (L.). — Un nouveau tranquillisant efficace : P.L.S. 813. *Sem. Hôp. Paris*, 1960, 36, n° 5, pp. 311-314.
171. MILETTO (G.), VALLADE (L.), HUGONENQ (H.), BARRABINO (H.). — Contribution à l'étude des effets électroencéphalographiques et électromyographiques obtenus par la Prochlorpémazine (6140 RP). *Congrès des Alién. et Neurol. de langue française*, Lyon 1957.
172. MILSTEIN (J.). — Action thérapeutique du carbamate de méthyl-3 pentyne-1 Ol-3 (N-oblivon) dans les troubles psychosomatiques de la sphère digestive. *Sem. Hôp.*, 1957, 4.
173. MORDRET (M.-Y.). — Contribution à l'étude des syndromes extrapyramidaux et psychomoteurs engendrés par les médicaments neuroleptiques. *Thèse Paris* 1957.
174. MORIN (G.), VIGNOT (P.), BOUCHACOURT (A.). — Effets dans l'E.E.G. du nouveau sédatif de synthèse le 2028 M.D. *Comm. aux Laboratoires Delalande*.
175. NAKAJIMA (H.), THUILLIER (J.). — Inactivation de la Sérotonine par la Ceruloplasmine. *Neuropsychopharmacology*. Elsevier Ed., pp. 465-470.
176. NOEL (G.), PATET (R.). — Le Méprobamate : thérapeutique tranquillisante dans les dystonies neuro-végétatives, les syndromes anxieux et les hyperthyroïdies. *Rev. Lyon. Méd.*, avril 1957, pp. 536-540.
177. O.M.S. (rapport d'un groupe d'étude). Les ataraxiques et les hallucinogènes en psychiatrie. *O.M.S.*, rapp. techn., 1958, n° 152.
178. PAILLARD (J.), BERT (J.), ZWINGELSTEIN (J.), GIUDICELLI (P.). — Recherche d'une méthode d'approche de l'action neurophysiologique de diverses drogues psychotropes chez l'homme. *Comm. aux Laboratoires Delalande*.
179. PAQUAY (J.), ARNOULD (F.), BURTON (P.). — Etude clinique du 2028 en psychiatrie. *Acta Neurologica Psychiatrica Belgica*, 1960.
180. PARIENTE, MADRE, KIPMAN. — L'utilisation du 2028 MD dans les états d'agitation. *Comm. à la Société Méd. Psych.*, nov. 1960.
181. PARIENTE, MADRE, KIPMAN. — Association de l'azacyclonol et de l'électro-choc (à propos de 2 cas). *Ann. Méd. Psychol.*, 1960, 118, T. 2, n° 5, pp. 948-952.
182. PÉGUIRON (M.). — Essai d'un nouveau neuroleptique, le Melleril, en médecine ambulatoire. *Praxis*, 1958, 49, pp. 1193-1197.
183. PÉLISSIER (H.), FOURNEYRON (A.), MAZERAN (V.). — Contribution à l'étude des effets thérapeutiques du tartrate d'Alimemazine. *Comm. au Congrès de Psych. et de Neurol. de langue française*. T. 8-13, 6, 1959 (C.R., un vol. Masson Edit.).
184. PENNINGTON (W.-M.). — Les effets de six produits ataraxiques en neuropsychiatrie. *Psychosomatic Soc.*, oct. 1955.
185. PERLSTEIN (M.-A.). — Use of Meprobamate in convulsive out related disorders. *J.A.M.A.*, 1956, 161, p. 1040.

186. PERRAULT (M.). — Sur les tranquillisateurs. *Le Progrès Médical*, 10-1-1957, p. 3.
187. PERRIN (J.), LAMBERT (P.-A.), BALVET (P.), BROUSSOLLE (P.). — Résultats cliniques et psycho-pharmacodynamie originale d'un nouveau neuroleptique : le 7843 RP (à propos de 20 observations). *LVI^e Congrès de Psych. et Neurol. de langue française*. Strasbourg (21-26-7-1956). C.R. Masson. Analyse in : *Ann. Med. Psych.*, oct. 1958, 2, n° 3, p. 602.
188. PLICHET (P.). — Un nouveau traitement des psychonévroses : le chlorhydrate de l'acide benzilique diéthylaminoester. *Presse Médicale*, 1955, 63, n° 84, p. 1748.
189. PICHOT (P.). — L'évaluation de modifications du comportement humain sous l'influence de drogues psychotropes. *Rapport au Congrès de Bâle*.
190. PUTNAM (T.), MERRITT (H.). — Détermination expérimentale des propriétés anticonvulsivantes de quelques dérivés phényles. *Science*, 1937, 85, pp. 525-526.
191. RACAMIER, BLANCHARD, FAUCRET. — Le Méprobamate en thérapeutique psychiatrique. Essais préliminaires. *Soc. Méd. Psychol.*, 17-12-1956.
192. RADOVICI (A.). — L'hystérie et les états hystéroïdes organiques. *Revue Neurologique*, 1930, 1, pp. 1164-1173.
193. RAVINA (A.). — Une nouvelle médication de l'anxiété et des psychoses. *Presse Médicale*, 1955, 63, n° 61, p. 1233.
194. RAVINA (A.), TARGOWLA (R.). — Etude clinique d'un nouveau dérivé de la phénothiazine, le 6484 RP (Sergetyl). *Presse Médicale*, 1960, 68, n° 29, pp. 1119-1121.
195. RISER (M.), GAYRAL (L.), STERN (H.), TURNIN (J.). — La Thioridazine. Médicament neuroleptique dérivé de la phénothiazine (Melleril). *Presse Médicale*, 1960, 68, n° 18, p. 679.
196. RÉMY (M.). — Essai d'un nouveau dérivé de la phénothiazine : le Melleril, en clinique psychiatrique. *Journal Suiss de Méd.*, 1958, 88, n° 48, pp. 1221-1225.
197. REVOL (L.) et coll. — La thérapeutique par la Chlorpromazine en thérapeutique psychiatrique. *Masson Edit.*, 1956.
198. REVOL (L.), TUSQUES (J.). — Anticonvulsivants, antiépileptiques. *Traité E.M.C. Psychiatrie*. Fasc. 37860 A50, 1955, Masson Edit., Paris.
199. SCHLAN (L.-S.). — Effets de la myanésine chez les malades psychiatriques. *J.A.M.A.*, 140, n° 8, p. 672.
200. SCHULLER (E.). — L'hydroxyzine, médication spécifique de l'hyperémotivité. *Gazette des Hôpitaux*, 1957, 10, pp. 391-394.
201. SCHULLER (E.). — Les hypnotiques non barbituriques. *La Vie Médicale*, mai 1956, p. 69.
202. SCHULLER (E.). — Compte rendu du 1^{er} Congrès de Neuro-Psychopharmacologie. (Rome, 8-13 septembre 1958). *Presse Médicale*, 1959, 67, n° 1, pp. 23-25.
203. SCHULLER (E.). — Hypnotiques non barbituriques anciens et nouveaux. *La Vie Médicale*.

204. SELLING (L.-S.). — Etude clinique d'un nouveau produit sédatif : emploi de miltown. *J.A.M.A.*, 30-4-1955, p. 1594.
205. SERMENT et GRANDALIANO-MOLLARD. — Utilisation des tranquillisateurs dans l'accouchement psycho-préparé. *Bulletin des Sociétés de Gynécologie et d'Obstétrique de langue française*, 1958. Vol. X, p. 447.
206. SHALOWITZ. — Un nouveau remède pour le traitement de l'anxiété chez les vieillards : l'Hydroxizine (Atarax). *Revue Française de Gérontologie*, février 1957.
207. SICARD (A.). — Akathisie et tasikinésie. *La Presse Médicale*, 1923, 23, p. 265.
208. SIGWALD (J.). — Myoclonies rythmées, bilatérales, subaiguës, symétriques. Action suspensive par la Chlorpromazine. *Revue Neurologique*, 1955, 2.
209. SIGWALD (J.), PIOT. — Les dyskinésies de la langue. Etude clinique de 17 cas de mouvements anormaux de la langue et des m. péri-buccaux de nature postencéphalitique. *Sem. des Hôp. Paris.*, 2 février 1953, pp. 373-380.
210. SIGWALD (J.), HENNE (M.), BOUTTIER (D.), RAYMONDEAU (C.), QUETIN (A.). — Action d'une nouvelle phénothiazine en psychiatrie et en neurologie. Propriétés thérapeutiques du 7044 RP. *Presse Médicale*, 1956, 64, pp. 2011-2014.
211. SIGWALD (J.), LABORIT (H.), HUGUENARD (P.), BOUTTIER (B.). — Modificateurs du système nerveux autonome et médications atonisantes. *E.M.C. Psychiatrie*. Fasc. 37.860 C10, 2-1955.
212. SOULAIRAC (A.), HALPERN (B.), MOREL (P.), SCHAUB (S.). — Essai de traitement de certains syndromes délirants hallucinatoires chroniques par l'azacyclonol (Frenquel). *Ann. Méd. Psychol.*, 1960, n° 4, T. 1, pp. 768-780.
213. STECK (H.). — Le syndrome extrapyramidal et diencephalique au cours des traitements au Largactil et au Serpasil. *Ann. Méd. Psychol.*, déc. 1954, 2, n° 5, pp. 737-743.
214. STECK (H.). — Le syndrome extrapyramidal dans les cures de Chlorpromazine et de Serpasil. Symptomatologie clinique et son rôle thérapeutique. *Coll. international sur les neuroleptiques*, 1955. *Encéphale* 1956, numéro spécial, pp. 777-783.
215. SUBRA (G.). — La thérapeutique au long cours par la Lévomépromazine (Nozinan) en service psychiatrique ferme. *Sté Médicale des Hôp. de Montpellier*. Séance du 20-3-1959.
216. SUBRA (G.), AUGÉ (S.). — A propos du maniement d'un nouveau dérivé de la phénothiazine utilisé en psychiatrie : le 7843 RP (Thiopropérazine). *Encéphale*, 1960, 3, pp. 233-242.
217. TAESCHLER (M.), CERLETTI (A.). — Contribution à la pharmacologie de la Thioridazine ou Melleril. *Journal Suisse de Médecine*, 88, n° 48, 1958, pp. 1216-1220.
218. TAESCHLER (M.), CERLETTI (A.). — Effets de quelques dérivés de la phénothiazine sur des réactions motrices et émotionnelles du rat. *J. Physiol.*, 1959, 51, pp. 873-878.

219. TAESCHLER (M.), CERLETTI (A.). — Analyse différentielle des effets d'agents tranquilisants phénothiaziniques sur le comportement émotionnel et moteur d'animaux de laboratoire. *Nature*, 1959, 184, pp. 823-824.
220. TAESCHLER (M.), FANCHAMPS (A.), CERLETTI (A.). — Importance de diverses propriétés pharmacodynamiques des dérivés de la phénothiazine pour leur efficacité clinique. *Psychiatria et neurologica*, 139, 85-104, 1960.
221. THÉVENARD (A.). — Le phénomène de la poussée chez les parkinsoniens. Son étude dans les hémisyndromes parkinsoniens post-encéphalitiques. L'épreuve de la Scopolamine. *Rev. Neurol.*, 1930, 2, n° 6, pp. 643-655.
222. THIÉBAUX (M.), THIÉBAUX (R.), BOYER (R.), LEBORGNE (F.), KIFFEL (M.). — Notes sur l'apparition de tr. extrapyramidaux au cours du traitement par le 4560 RP. Réunion psychiat. Strasbourg-Nancy 1954. *Ann. Med. Psychol.*, 1954, 1, n° 5, p. 732.
223. THUILLIER (J.). — Classification of psychotropic drugs. *Psychopharmacology Frontiers*, 1957, pp. 242-244. Little-Brown Co Edit.
224. THUILLIER (J.). — Les ganglioplégiques. *Concours Médical*, 1954, pp. 1909-1911.
225. THUILLIER (J.). — Discussion rapport 3^e symposium. *Neuropsychopharmacology*, 1959, Elsevier Edit., pp. 152-157.
226. THUILLIER (J.). — Les anti-épileptiques. *Encéphale*, n° 1, pp. 64-88.
227. THUILLIER (J.). — Chimiothérapie de l'épilepsie. *Gazette des Hôpitaux*. Nov. 1959, numéro spécial, pp. 1159-1165.
228. THUILLIER (J.), BURGER (A.). — Enregistrements graphiques du comportement de la souris et du rat sous l'influence des médicaments excito-moteurs. *C.R. Soc. Biol.*, 1952, T. 146, p. 1025.
229. THUILLIER (J.), BURGER (A.). — Contribution à l'étude du syndrome moteur provoqué chez la souris par l'imino-dipropio-nitrile (souris tournante). *Experientia*, 1954, X, p. 223.
230. THUILLIER (J.), DOMENJOZ (R.). — Propriétés pharmacologiques du N.N. diéthylamide de l'acide 2-methoxy-4-allylphenoxyacétique (G. 29.505). *Anesth., Analgesie et Réan.*, 1958, XV, n° 5.
231. THUILLIER (J.), LEYRIE (J.), RUMPF (P.), THUILLIER (G.). — Propriétés anticonvulsivantes et psycholeptiques de la p. fluorophenylethyl sulfone. *C.R. Soc. Biol.*, 1959, 153, n° 5, p. 772.
232. THUILLIER (J.), NAKAJIMA (H.). — Utilisation des rats gyrostatiques pour les essais des drogues psychotropes. *Neuropsychopharmacol.*, 1959, pp. 419-421. Elsevier Edit.
233. THUILLIER (J.), NAKAJIMA (H.). — Action comparée des drogues psychotropes sur les souris tournantes provoquée par l'imino β' dipropionitrile (IDPN). *Psychotropic drugs*, 1957, p. 176. Elsevier Edit.
234. THUILLIER (G.), RUMPF (P.), LEYRIE (J.), THUILLIER (J.). — Sur quelques sulfones mixtes aromatiques-aliphatiques douées de propriétés anticonvulsivantes. *C.R. Acad. Sciences*, 1959, T. 248, n° 17, 27 avril 1959, pp. 2492-2494.

235. THOMAS (A.), JUMENTIE. — Syndrome parkinsonien à début brusque associé à des mouvements involontaires de la langue. *Revue neurologique*, 1921, 1, p. 447.
236. TRIPOD (J.-S.), MEIER (R.). — Essai de différenciation expérimentale d'une série d'inhibiteurs du système nerveux central. *Arch. int. Pharmacodynamie*, 112, n° 3-4, 1957, p. 319-341.
237. TROCH (E.). — Le Carbamate de propynylcyclohexanol (Merinax) comme anesthésique pré-opératoire. *Acta Anesthesiologica Belgica*, 1958, 1, pp. 49-53.
238. WEBER (E.). — Ein Rauwolfiaalkaloïd in der psychiatrie : seine Wirkung Söhllichkeit mit chlorpromazin. *J. Suiss Médical*, août 1954, 84, n° 34, pp. 968-970.
239. WEILL (J.). — Un nouveau tranquillisant (le Méprobamate). *Sem. Thérapeutique*, n° 6, juin 1957, pp. 555-557.
240. WEILL (J.), KRAMARZ (P.), BERNFELD (S.). — Action du carbamate de méthyl 3-pentynol 1 - Ol-3 sur l'électroencéphalogramme. *Presse Médicale*, 1957, 29, p. 659.
241. ZAMBIANCHI (A.), DECLICH (M.). — Caratteristiche eletromiografiche del tremore nella sindrome extrapiramidale da reserpina. *Symp. sur la Réserpine et la Chlorpromazine*, 1955, C.R., pp. 408-412.
242. ZYLBERBLAST-ZAND (Mme). — Réflexe oculopalpébral chez parkinsonien post-encéphalitique. *Revue Neurologique*, 1923, 1, p. 102.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	13
A. — Historique	13
B. — Critères et Classifications	17
LES DONNÉES EXPÉRIMENTALES	25
A. — Effets pharmacologiques généraux	26
B. — Effets sélectifs	31
I. — Effets sur le comportement animal	31
1) Etude du comportement de l'animal isolé, laissé en liberté	32
2) Etude du comportement de l'animal artifi- ciellement agité	35
3) Névroses expérimentales et techniques de conditionnement	41
II. — Effets antiémétiques	43
III. — Effets anticonvulsivants	44
C. — Etudes de toxicité	49
LES DONNÉES CLINIQUES	51
A. — Le matériel clinique	52
B. — Posologie et toxicité	53
C. — Méthodes d'observation clinique	55
1) Observation directe du comportement global	55
2) Méthodes d'analyse discriminative	56
3) Méthodes objectives	57
D. — Méthodes paracliniques	59
E. — Les effets observés	60
I. — Effets psychiques propres à la drogue	61
II. — Effets secondaires neurologiques	62
III. — Effets secondaires végétatifs	67
IV. — Effets thérapeutiques	67

F. — Discussion à propos des données expérimentales et cliniques	73
L'HALOANISONE	79
A. — Expérimentation animale	79
I. — Analyse des données pharmacologiques générales	79
II. — Les effets sur le comportement animal	81
III. — Activité antiémétique	88
IV. — Activité anticonvulsivante	88
V. — Conclusion	89
B. — Essais cliniques	90
I. — Action antipsychotique	91
A) Conditions de l'expérimentation	91
B) Effets secondaires	93
C) Effets thérapeutiques	98
D) Observations	100
II. — Effets sur l'agitation	111
III. — Autres effets symptomatiques	114
IV. — Bilan des expérimentations cliniques	115
C. — Conclusions de l'étude psychopharmacologique de l'Haloanisone	116
LA p-FLUORO-PHÉNYL-ÉTHYL-SULFONE	119
A. — Historique	119
B. — Etude au laboratoire	120
I. — Données chimiques	120
II. — Données pharmacologiques générales	120
III. — Les tests fondamentaux	123
1) Activité anticonvulsivante	123
2) Action sur le comportement animal	125
IV. — Conclusions	126
1) Tests différentiels	126
2) Interprétation théorique	126
3) Conséquences pour les essais cliniques	127

C. — Essais cliniques	128
I. — Présentation du produit	128
II. — Matériel clinique	129
III. — Observations	130
IV. — Les effets	134
1) Thérapeutiques	134
2) Psychiques, propres au produit	137
3) Neurologiques	137
4) Secondaires végétatifs	137
5) Contrôles biologiques	137
D. — Conclusions de l'Etude Psychopharmacologique de la p. FES	138
CONCLUSIONS	141
ANNEXES (tableaux, tracés, schémas).	
I. — Toxicité comparée des principaux psycholeptiques non hypnotiques usuels	145
II. — Principaux dérivés de la Phénothiazine	146
III. — Principaux neuroleptiques	147
IV. — Classification des tranquillisants selon des critères pharmacodynamiques	148
V. — Classification des psychotropes du groupe d'étude de l'O.M.S.	149
VI. — Effets des principaux neuroleptiques et tranquilli- sants vis-à-vis des tests non discriminatifs	151
VII. — Schéma de montage pour enregistrement de souris I.D.P.N.	152
VIII. — Les dix règles de Nuremberg	153
IX. — Effets de l'Haloanisone sur l'activité de la souris I.D.P.N. (à 500 gammas/kg. Enregistrement acto- graphique)	154
X. — Effets de l'Haloanisone sur l'activité de la souris I.D.P.N. (à 2 mg/kg.)	155
XI. — Effets de l'Haloanisone sur l'activité de la souris I.D.P.N. (à 5 mg/kg.)	156
XII. — Effets de la p-F.E.S. sur la T.A. (tracé)	157
XIII. — Effets de la p-F.E.S. sur la stimulation vagale (tracé)	158
XIV. — Effets de la p-F.E.S. sur l'activité de la souris I.D.P.N.	159

XV. —	Activité anticonvulsivante de quelques sulfones mixtes	160
XVI. —	Activité anticonvulsivante de la p-F.E.S.	161
XVII. —	Comparaison de l'activité de la p-F.E.S. avec les principaux antiépileptiques	162
XVIII. —	Potentialisation de la narcose au G. 29.505 par quelques sulfones	163
XIX. —	Enregistrement actographique de l'activité d'une souris I.D.P.N.	164
BIBLIOGRAPHIE		165

